

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Endokrinologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Beta-HCG-Aktivität im Serum
ohne Tumornachweis
Fallbeschreibung von zwei Patienten**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Bernd Zanker
aus
Markdorf

Mainz 1980

1981

Aus der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik
Abteilung für Endokrinologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Beta-HCG-Aktivität im Serum ohne Tumornachweis Fallbeschreibung von zwei Patienten

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Bernd Zanker
aus
Markdorf

Mainz 1980

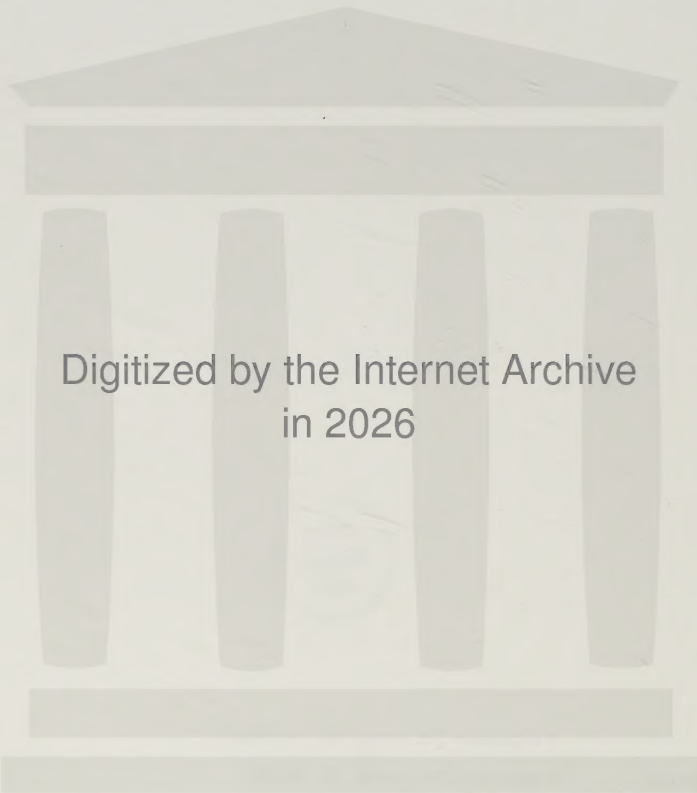


Dekan: Professor Dr. med. H. Leithoff

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Beyer

2. Gutachter: Professor Dr. med. U. Cordes

Tag der mündlichen Prüfung: 4. Febr. 1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einführung	1
1.0.0 Struktur und Chemie von menschlichem Choriongonadotropin (HCG)	2
1.1.0 Die Pysiologie von HCG	6
1.1.1 Herkunft	6
1.1.2 HCG in der Schwangerschaft	6
1.1.3 Die hormonalen Einflüsse des HCG	9
1.1.4 HCG als immunologische Barriere	10
1.1.5 HCG ohne Schwangerschaft	10
Material und Methodik	12
2.0.0 Material und Methodik	13
Fallbeschreibungen	19
3.0.0 Fallbeschreibungen	20
3.1.0 Fall I	20
3.1.1 Frühe Anamnese	20
3.1.2 Jetzige Anamnese	21
3.1.3 Klinischer Befund	21
3.1.4 Klinisch-chemische und hormonale Befunde	23
3.1.5 Histologie	25
3.1.6 Radiologie und Computertomographie	29
3.1.7 Nuklearmedizin	32
3.1.8 Sonographie	33
3.1.9 Etagenkatheter und fraktionnierte Blut- entnahme	35

	Seite
3.2.0 Fall II	37
3.2.1 Frühe Anamnese	37
3.2.2 Jetzige Anamnese	37
3.2.3 Klinischer Befund	38
3.2.4 Hormonale und klinisch-chemische Befunde	39
3.2.5 Radiologie und Computertomographie	46
3.2.6 Nuklearmedizinische Untersuchungen	48
3.2.7 Sonographie	49
3.2.8 Etagenkatheter mit fraktionierter Blut- entnahme	50
Diskussion	52
4.0.0 Diskussion	53
5.0.0 Schlußbetrachtung	66
Anhang	70
6.0.0 Tumoren mit HCG-Nachweis	71
7.0.0 Literaturverzeichnis	78
Lebenslauf	

EINFÜHRUNG

1.0.0 Struktur und Chemie von menschlichem Choriogonadotropin (HCG)

Das menschliche Choriogonadotropin (HCG) ist ein Glykoproteidhormon und besteht ähnlich wie die Hypophysenvorderlappenhormone LH,⁺ FSH und TSH aus zwei unterschiedlichen Polypeptidketten und Kohlenhydratanteilen. Das Molgewicht für HCG liegt etwa bei 39 000 D, wovon ca. 30 % auf den Kohlenhydratanteil mit N-acetylneuraminsäure NANA und Fucose als nichtreduzierender Terminaleinheit entfallen (GOT und BOURILLON 1960, BAHL 1969).

Molekulare Strukturuntersuchungen zeigten, daß HCG aus zwei verschiedenen, alpha und beta genannten Untereinheiten besteht. Diese wurden dargestellt und ihre chemische Struktur aufgeklärt (SWAMI-NATHAN und BAHL 1970; CANFIELD 1970; 1971; RATHNAM und SAXENA 1972).

Die alpha-Untereinheit ist ein Glykoprotein mit einem Molgewicht von 14 900 D. Das Molgewicht des Proteinanteils liegt bei 10 200 D, dasjenige des Kohlenhydratanteils bei 4 700 D. Die Peptidkette besteht aus 89 bis 92 Aminosäuren (MORGAN 1973; BAHL 1972; BELLISARIO 1973).

Die unterschiedlichen Aminosäuresequenzen bei den verschiedenen Autoren beruhen darauf, daß bei ca. 30 % der Moleküle das terminale Tripeptid und bei 10 % das terminale Dipeptid fehlen, was als Präparationsartefakt betrachtet werden darf.

Die alpha-Untereinheit des HCG ist identisch mit den alpha-Ketten des hypophysären LH und TSH (SAIRAM 1972; SAIRAM und LI 1973).

Dabei sind die alpha-Untereinheiten zwischen HCG, LH und TSH funktionell austauschbar und die so in vitro hergestellten Hormone lassen sich weder biologisch noch immunologisch von der nativen Form unterscheiden (PIERCE 1971).

⁺) LH = Luteotropes Hormon, FSH = Follikelstimul. Hormon, TSH = Thyreoideastimul. Hormon

Die Spezifität des HCG beruht auf der beta-Untereinheit die ein Molgewicht von 23 000 D hat. Das Molgewicht des Proteinanteils liegt bei 16 000 D und das des Kohlenhydratanteils bei 7 000 D. Die Darstellung der Aminosäuresequenz beruht auf den Untersuchungen von MORGAN (1975), BAHL (1972) und CARLSEN (1973).

Die Anzahl der Aminosäuren beträgt 145 beziehungsweise 147 nach den verschiedenen Angaben. Zwischen den beta-Ketten von HCG, LH und TSH läßt sich in bis zu 80 % eine strukturelle Ähnlichkeit nachweisen, wenn man die ersten 115 bis 119 Aminosäuren betrachtet. Im Gegensatz jedoch zu den beta-Untereinheiten von LH und TSH besitzt diejenige des HCG am C-terminalen Ende 30 Aminosäuren mehr. Diese 30 Aminosäuren bedingen mit die biologische und immunologische Spezifität von HCG. Dessen ungeachtet unterscheidet sich das beta-HCG auch in den Kohlehydratkomponenten von den anderen Glykoproteidhormonen.

Die Untereinheiten haben für sich selbst keine biologische Wirkung. Diese ist an das komplette HCG-Molekül gebunden. Bei in vitro-Ver-such binden sich die Untereinheiten nicht an die Rezeptoren der Zielzellen, wohl aber das komplette HCG (KAMMERMAN 1972).

Die Plasmahalbwertszeiten für HCG und die Untereinheiten wurden an weiblichen Ratten untersucht. Dabei fand sich für die alpha-Untereinheit eine HWZ von 6 Min., für die beta-Untereinheit eine HWZ von 11 Min. und für das komplette HCG eine HWZ von 141 Min. (BRAUN-STEIN 1972).

Die Aminosäuresequenz der HCG-alpha-Untereinheit nach BAHL 1972
und MORGAN 1975.

Abb. 1⁺⁾

NH ₂	-Ala-	Pro-	Asp-	Val-	Gln-	Asp-	Cys-	Pro-	Glu-	Cys-	Thr-	Leu-	Gln-	Glu-	Asp-	Pro-	Phe-	H
	1				5					10					15			
	Ser-	Gln-	Pro-	Gly-	Ala-	Pro-	Ile-	Leu-	Gln-	Cys-	Met-	Gly-	Cys-	Cys-	Phe-	Ser-	Arg-	
	20					25					30					35		
	Tyr-	Pro-	Thr-	Pro-	Leu-	Arg-	Ser-	Lys-	Lys-	Thr-	Met-	Leu-	Val-	Gln-	Lys-	Asn-	Val-	
					40				45					50				
	Thr-	Ser-	Glu-	Ser-	Thr-	Cys-	Cys-	Val-	Ala-	Lys-	Ser-	Tyr-	Asn-	Arg-	Val-	Thr-	Val-	
	55					60						65				70		
	Gly-	Gly-	Phe-	Lys-	Val-	Glu-	Asn-	His-	Thr-	Ala-	Cys-	His-	Cys-	Ser-	Thr-	Cys-	Tyr-	
				75					80					85				
	His-	Lys-	Ser-	COOH														
	90																	

⁺⁾ Abbildungen 1 bis 4 aus

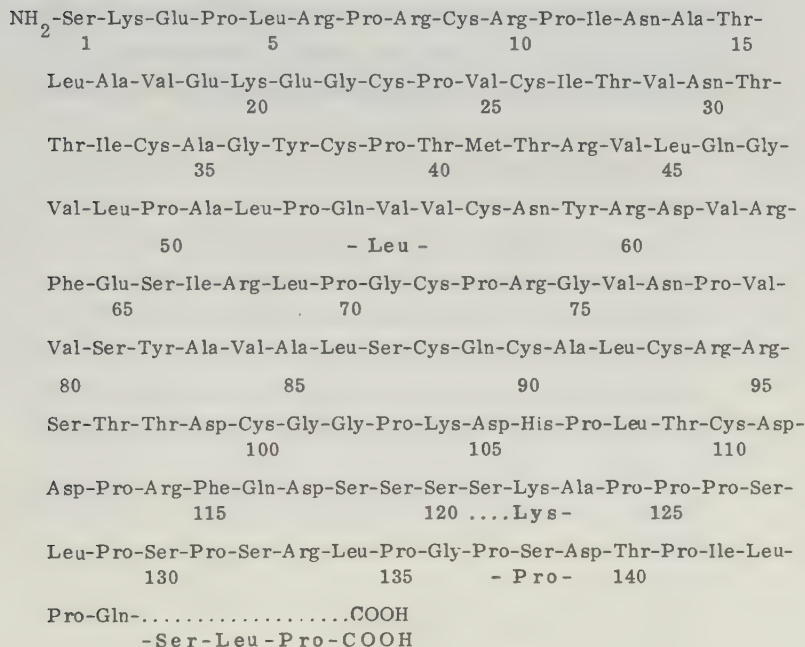
CHATTERJEE M., MUNRO H. N.

Vitamins and Hormons Vol. 35, 1977

Academic Press New York, San Francisco, London

Die Aminosäuresequenz der HCG-beta-Untereinheit nach CARLSEN 1973 und MORGAN 1975.

Die in Kursivschrift wiedergegebenen Aminosäuren entsprechen den Bestimmungen von CARLSEN. Abb. 2



1.1.0 Die Physiologie von HCG

1.1.1 Herkunft

Das HCG ist ein Plazentahormon. Untersuchungen von BOSSART (1965), DRESKIN (1970) und IKONIKOFF und CEDARD (1973) zufolge ist das HCG primär in den Synzytiotrophoblasten der Plazenta vorzufinden. Im Gegensatz zu den Zytotrophoblasten ist im Synzytiotrophoblasten das rauhe endoplasmatische Retikulum sehr reichlich vorhanden. Bei trophoblastischen Tumoren fand GARTNER (1975) intrazellulär HCG und PIERCE (1964) identifizierte HCG in Zellen, die sich nicht vollständig vom Zytotrophoblast zum Synzytiotrophoblasten weiterentwickelt haben. In kombinierten immunhistochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Synzytiotrophoblasten fanden DRESKIN (1970), GENBACEV und SULOVIĆ (1975), daß HCG auf der Oberfläche der apikalen Plasmamembran, in den Zysternen des rauhen endoplasmatischen Retikulum der Synzytiotrophoblasten und an der Oberfläche der Basalmembran lokalisiert ist. In den Lamellen und Vesiklen des Golgiapparates und in den Zytotrophoblasten ließ sich kein HCG nachweisen.

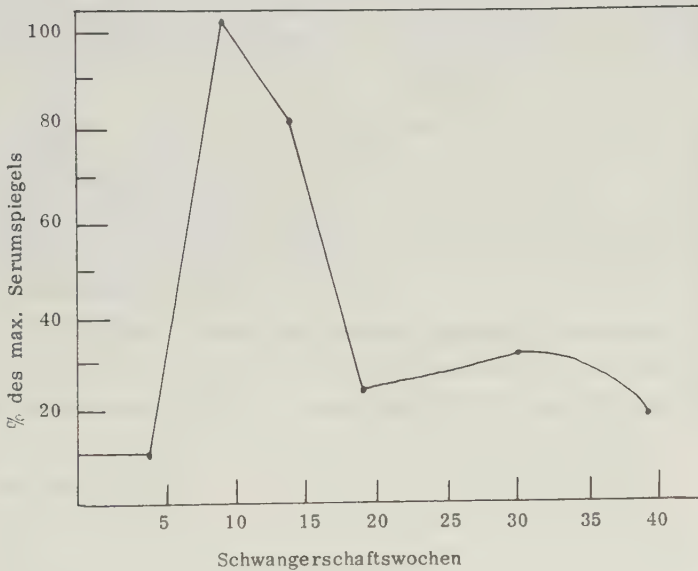
1.1.2 HCG in der Schwangerschaft

Als ein Syntheseprodukt der Synzytiotrophoblasten findet sich HCG physiologischerweise im Plasma und im Urin schwangerer Frauen. Die immunchemischen Nachweise von HCG werden schon 9 bis 12 Tage nach der Befruchtung positiv. Auch im fetalen Kreislauf läßt sich HCG nachweisen. In der 7. bis 10. Schwangerschaftswoche erreicht der kontinuierlich gestiegene Serum-HCG-Wert ein Maximum von 2.5 bis 5 µg/ml Serum (= 50-100 IU/ml). In der Folgezeit fallen

die HCG-Werte ab und drei Wochen nach der Geburt sollte im mütterlichen Kreislauf kein HCG mehr nachweisbar sein, da mit Ausstoßung der Plazenta kein trophoblastisches Gewebe im mütterlichen Organismus vorhanden sein darf.

Serum HCG-Spiegel im Verlauf der Schwangerschaft ausgedrückt in Prozent der maximalen Konzentration während der Schwangerschaft. Abbildung nach BRODY und CARLSTRÖM 1962 und SAXENA 1969 modifiziert.

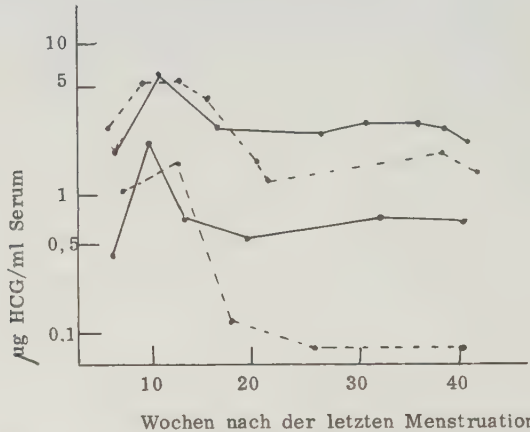
Abb. 3



Serum-HCG-Spiegel von Schwangeren mit männlichen Feten (.....) und mit weiblichen Feten (———). Es sind die unteren und oberen Grenzwerte aufgetragen. Die Ordinate gibt logarithmisch die HCG-Konzentration und die Abszisse gibt die Wochen nach der letzten Menstruation wieder.

Abbildung nach BRODY und CARLSTRÖM 1965.

Abb. 4



Die individuellen HCG-Werte schwanken in einem physiologischen Standardbereich und hängen unter anderem ab von der Größe der Plazenta (SAMAAN 1969). Als eine weitere Einflußgröße fanden verschiedene Autoren das Geschlecht des Feten. Die HCG-Spiegel bei Müttern mit männlichen Feten liegen im dritten Trimenon unter denen von Müttern mit weiblichen Feten (BRODY und CARLSTRÖM 1965; HOBSON und WIDE 1974; PENNY 1974; BORODITSKY 1975). Nicht unbedeutend für die Bestimmungen dürften der verwendete Standard und das Antiserum sein.

Unter der Schwangerschaft verändert sich das HCG in seinem molekularen Aufbau ohne seine immunologische Identität zu wechseln. Verglichen mit HCG der frühen Schwangerschaft hat das HCG der späteren

Schwangerschaftsphase einen geringeren Kohlenhydratanteil und eine verminderte biologische Aktivität (VAITUKAITIS 1976).

Freie alpha- oder beta-Untereinheiten werden in der Schwangerschaft nur in sehr geringem Umfang vorgefunden (ASHITAKA 1974; VAITUKAITIS 1974). Bei pathologischen Schwangerschaften mit funktionsfähigem Trophoblastgewebe findet sich gleichfalls HCG bei Schwangeren. Bei einer Blasenmolenschwangerschaft werden sehr hohe Werte für HCG in Serum und Urin der Schwangeren gemessen.

1.1.3 Die hormonalen Einflüsse des HCG

Die physiologische Wirkung von HCG im mütterlichen und im fetalen Organismus.

HCG stimuliert die Corpora lutea des mütterlichen Ovars zur Bildung von Progesteron so lange, bis die fetoplazentare Einheit die Steroidsynthese selbst übernehmen kann. Der Einbau von ^{14}C in das von den Lutealzellen synthetisierte Progesteron nimmt unter dem Einfluß von HCG zu (SAVARD 1965).

HCG fördert die Steroidsynthese der fetoplazentaren Einheit. HCG stimuliert den Umbau von Cholesterol zu Pregnenolon und Progesteron (VILLEE 1966; GABBE und VILLEE 1971). HCG bewirkt die Synthese von Dehydroepiandrosteron DHEA durch die fetale NNR. Die Ausscheidung von DHEA im Urin von Neugeborenen steigt nach Gabe von HCG an. (LAURITZEN und LEHMANN 1967; LAURITZEN 1969). HCG und LH fördern die Aromatisierung des A-Ringes der Steroide bei der plazentaren Östrogensynthese. HCG aktiviert die 19-Hydroxylase, die die Synthese des 19-OH-Testosteron katalysiert, und die

16-Hydroxilase, die zur Umwandlung von Östradiol zu Östriol benötigt wird (CEDARD 1964/68/69; VILLEE und GABBE 1971).

HCG beeinflusst die Differenzierung der fetalen Gonaden (ALBERT 1969). Hierfür spricht die enge zeitliche Beziehung zwischen der maximalen HCG-Bildung und der morphologischen Differenzierung der Leydig'schen Zellen und einer beträchtlichen Erhöhung des Plamatestosterons bei männlichen Feten zwischen der 12. und 18. Schwangerschaftswoche (ABRAMOVICH und ROWE 1973). HCG aus dieser Schwangerschaftsperiode stimulierte in vitro die Androgenproduktion von Hodengewebe.

1.1.4 HCG als immunologische Barriere.

Das Choriogonadotropin übt einen hemmenden Einfluß auf die T-Lymphozyten aus. Das Ausmaß dieser Immunsuppressivität im Versuch war abhängig von der HCG-Konzentration. Zur vollständigen Unterdrückung der T-Lymphozyten bedurfte es 10 000 IU/ml, einer Menge, die unter natürlichen Bedingungen wohl nie zu erreichen sein wird. Die Oberflächenverteilung des HCG auf den Synzytiotrophoblasten ermöglicht die Hemmung der T-Lymphozyten ohne die exzessiv großen Mengen an freiem HCG. HCG könnte so den Schutz des Feten vor den immunkompetenten Zellen des mütterlichen Organismus bewirken (NAUGHTON 1975; WASS 1977).

1.1.5 HCG ohne Schwangerschaft.

Die Synthese von HCG ist normalerweise dem trophoblastischen Gewebe zu eigen. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß bei Frauen mit einer Blasenmolenschwangerschaft oder bei Einschwemmung von

Trophoblastzellen in den mütterlichen Kreislauf HCG-Aktivität im Serum nachweisbar ist. Dieses eingeschwemmte Plazentagewebe neigt in hohem Ausmaß zur Malignisierung, so daß aus einer Chorionepitheliosis ein malignes Chorionepitheliom entstehen kann. Hierbei finden sich meßbare HCG-Serum-und Urin-Werte. Eine weitere Möglichkeit der Entstehung von Chorionepitheliomen ist die maligne Differenzierung eines Teratoms. Sie entstehen am häufigsten in den Gonaden, aber auch aus mediastinalem und retroperitonealem Gewebe. In der Häufigkeitsverteilung der Chorionepitheliome sind Männer im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt bevorzugt. Die Ätiologie ist unbekannt. Der Krankheitsverlauf ist meist sehr kurz und progredient. Die frühe Metastasierung des Chorionepithelioms begrenzt die therapeutischen Möglichkeiten. Die Überlebenszeit beträgt derzeit maximal zwei Jahre. Diagnostisch bedeutend ist für diese Art von Teratomen der Nachweis von HCG im Serum und Urin.

MATERIAL UND METHODIK

2.0.0 Material und Methodik

Im Rahmen häufiger Hormonuntersuchungen aus anderer Indikation wurde bei zwei Patienten ein stark erhöhter LH-Serumspiegel gemessen, der keine Übereinstimmung mit dem klinischen Bild oder anderen Hormonbefunden besaß. Weitere Untersuchungen zur Klärung des Zusammenhangs führten dazu, daß die als LH (Luteotropes Hormon) bestimmte Substanz als HCG identifiziert wurde. Die Differenzierung des HCG gegenüber hypophysärem LH wurde in einem für die beta-Untereinheit spezifischen Radioimmunoassay durchgeführt (Prof. HEICKE, Firma bioscienta, Ingelheim/Rhein).

Der Anti-beta-HCG-Antikörper zeigte keine meßbare Kreuzreaktion mit den Glykoproteiden Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Thyreoideastimmulierendes Hormon (TSH) und Somatotropes Hormon (STH) bis 1 000 ng/ml pro Ansatz. Geringe Kreuzreaktionen zeigten sich im Vergleich von beta-HCG gegen natives HCG, beta-HCG gegen alpha-HCG und beta-HCG gegen LH.

Parallel laufende Untersuchungen von Prof. TAUBERT (Zentrum für Frauenheilkunde der Universität Frankfurt/Main) mittels eines Radioimmunoassay mit beta-HCG spezifischem Antikörper erlaubten ebenfalls eine Identifizierung der erhöhten LH-Serumspiegel als HCG-Aktivität.

Weiterhin wurden mittels ^{125}J -markiertem beta-HCG das kompetitive Bindungsverhalten am Anti-beta-HCG-Antikörper verglichen zwischen dem beta-HCG der Patientenseren, dem beta-HCG eines Schwangerenserum der 9. Schwangerschaftswoche und eine beta-HCG-Standardpräparates. ¹⁾ Dabei zeigte sich eine Parallelität zwischen den Meß-

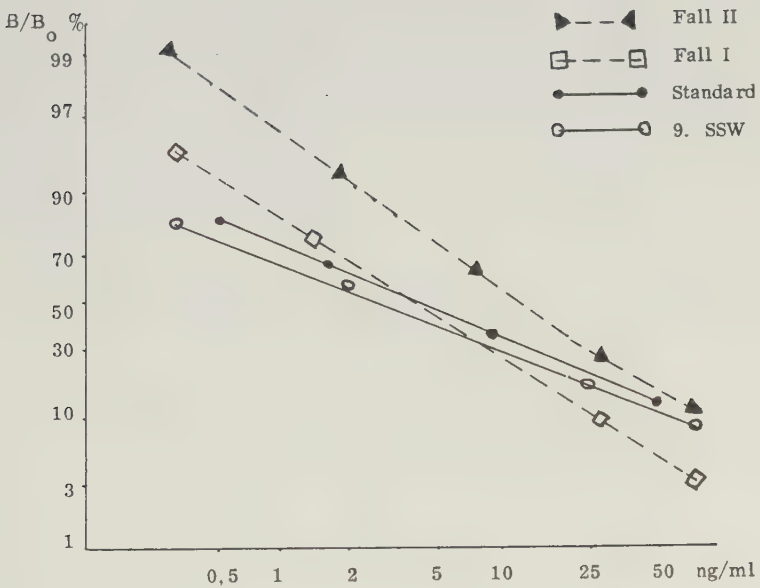
1) Canfield Standard CR 109

1 ng-IRE⁺-Standard = 0,49 ng CR 109

+ Institute National des Radio-Elementes, Vertrieb Deutschland
United Carbide

geraden des beta-HCG-Standards und der des beta-HCG aus dem Schwangerenserum. Die Meßgeraden für die HCG-Präparationen aus den Patientenseren wichen von den Vergleichsgeraden deutlich ab.

Kompetitives Bindungsverhalten am Anti-Beta-HCG-Antikörper.
 Vergleich zwischen Beta-HCG-Aktivität der Patientensera, der Beta-
 HCG-Aktivität eines Schwangerenserum der 9. Schwangerschafts-
 woche und einem Beta-HCG-Standardpräparat Canfield Standard CR 109.
 Modifiziert nach TAUBERT H. D., BEYER J., KRAUSE U., DERRICKS-
 TAN J. S. E. 1978.



Diese Ergebnisse scheinen den Schluß nahezu legen, daß es sich bei den nachgewiesenen Hormonaktivitäten bei beiden Patienten weniger um authentisches HCG als vielmehr um atypische peptidhormonartige Substanzen handeln dürfte.

Die Bestimmungen für das Serum-FSH in der endokrinologischen Abteilung der Universität Mainz (Prof. Dr. med. BEYER) wurde durchgeführt mit dem Radioimmunoassay Kit F 79 der Firma IRE, Belgien.

FSH, welches mit ^{125}J markiert ist, wird mit einem FSH-AK und der Serumprobe für 18 bis 24 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert. Durch einen, an Zellulose fixierten Anti-Gamma-Globulin-Antikörper gegen den FSH-Antikörper werden die FSH-Antigen-Antikörper-Komplexe nach einer Inkubation von einer Stunde bei Zimmertemperatur aus dem Medium entfernt, und der Abfall der Radioaktivität im Präzipitat gemessen. Anhand einer Eichkurve kann so auf die FSH-Konzentration in der Serumprobe geschlossen werden. Die Spezifität dieses Testes ist für FSH 100 %, HCG 0 %, LH 0,2 % und TSH 1 %, wobei hier der prozentuale Anteil von Kreuzreaktionen angegeben ist, der eine 50 %ige Hemmung der Tracer-Bindung verursacht. ($50 \% \frac{B_o}{B} \times 100$).

Die Sensitivität für diesen Test wird angegeben mit $0,25 \pm 0,05 \text{ ng/ml}$ FSH als der unteren Nachweisgrenze. (IRE, FSH-RIA / F 79, Instructions for use).

Die Bestimmung des Serum-LH wurden durchgeführt mit dem LH-RIA G 79 der Firma IRE, Belgien.

Das Meßprinzip entspricht dem FSH-RIA.

Die Spezifität des Antikörpers ist angegeben für LH 100 %, HCG 100 %, FSH 1,3 % und TSH 2,5 % ($\frac{B_o}{B} \times 100$).

Die Sensitivität ist angegeben mit $0,26 \pm 0,04 \text{ ng LH/ml}$ als der unteren Nachweisgrenze. (IRE, LH-RIA / G 79, Instructions for use).

Die Serumkonzentrationen der HCG-ähnlichen Substanz wurden ebenfalls mit einem RIA-System gemessen (Prof. Dr. med. TAUBERT, Abteilung gynäkologische Endokrinologie am Zentrum der Frauenheilkunde der J.W. Goethe-Universität, Frankfurt/Main).

Die Bestimmungen wurden mit den Testbestecken Institute National des Radio Elementes (IRE) (Belgien) durchgeführt. Die Spezifikationen bei 50 % Inhibition mit HCG 7,5 %, Alpha-HCG 0,5 %, LH und Beta-LH 0,3 %.

Der Interassayvariationskoeffizient lag bei 12 % und der Intraassayvariationskoeffizient bei 6 %. (Dr. J.S.E. DERICKS-TAN, Abteilung gynäkologische Endokrinologie, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt/Main).

TRH-Belastungstest (Thyreotropin-Releasing-Hormon). Zu Beginn der Untersuchung wird dem Probanden Venenblut entnommen zur Bestimmung der Basalwerte für Tetrajodthyronin (T_4), Trijodthyronin (T_3) und für das hypophysäre Thyreoidea-Stimulierende-Hormon (TSH). Sofort nach der Blutentnahme wird dem Probanden synthetisches TRH ¹⁾ in einer Dosierung von 0,2 mg i. v. verabreicht.

30 Min. nach der Injektion wird erneut Venenblut entnommen zur Bestimmung des TSH-Wertes nach Stimulation.

LH-RH-Belastungstest (Gonadotropin-Releasing-Hormon).

Vor der Belastung werden die Basalwerte im Serum aus Venenblut für das Luteotrope Hormon (LH) und für das Follikel-Stimulierende-Hormon (FSH) bestimmt.

30 Min. und 60 Min. nach i. v. - Gabe von 25 µg Gonadotropin-Releasing-Hormon werden jeweils die Werte für LH und FSH im Serum bestimmt.

1) Thyroliberin TRF ^R Merck

Synacthen^R - Belastungstest²⁾

Vor der Belastung mit synthetischem Adrenocorticotropen-Hormon (ACTH) wird dem Proband Venenblut zur Bestimmung der Basalwerte für Cortisol und Testosteron entnommen. Nach Gabe des ACTH in einer Dosierung von 0,28 mg Synacthen^R² wird jeweils nach 30 Min. und nach 60 Min. Venenblut zur Cortisolbestimmung entnommen.

2) Synacthen^R 1 ml = 0,28 mg ACTH synth. = 25 I. E. ACTH

FALLBESCHREIBUNGEN

3.0.0 Fallbeschreibungen

3.1.0 Fall I

Der 59-jährige Patient war zur Abklärung einer Hypothyreose in die endokrinologische Klinik überwiesen worden.

3.1.1 Frühe Anamnese

Der Patient gab an, als Kind an Diphtherie, Masern und Pertussis erkrankt gewesen zu sein.

1929 hatte bei dem Patienten eine Pneumonie und

1937 eine Scharlacherkrankung bestanden.

1939 war bei dem Patienten eine Tonsillektomie durchgeführt worden und in der Folgezeit waren rezidivierend Pharyngitiden und Bronchitiden aufgetreten.

Ein 1942 festgestellter Ikterus blieb ätiologisch unaufgeklärt.

1967 war bei dem Patienten wiederholt ein Spontanpneumothorax aufgetreten.

1972 wurde ein Harnblasenpapillom reseziert und

1973 eine Hypothyreose neu entdeckt.

Eine Harnblasensphinkterschlitzung und die Resektion eines Prostata-mittellappenadenom wurde

1976 durchgeführt. Dabei wurde internistischerseits eine Tachyarrhythmie des Herzens diagnostiziert.

Medikamentenanamnese

Wegen der früher festgestellten Hypothyreose stand der Patient unter einer Substitutionstherapie mit L-Thyroxin in einer Dosierung zwischen 100 und 150 µg täglich. Des weiteren war der Patient digitalisiert

und erhielt verschiedene Vitamin- und Aufbaupräparate. Anamnestisch gab der Patient an, daß ihm 1966 mehrfach das Trockenzellpräparat Siccazel^R intramuskulär verabreicht worden war. Diese Präparationen enthielten Zellbestandteile aus Epithelkörperchen-, Thalamus-, Hypophysen- und Plazentagewebe. Ferner habe der Patient 1975 Bogomolez-Kuren durchgeführt. Seit Juni 1975 war dem Patienten eine parenterale und perorale Testosteronmedikation appliziert worden.

Drogenanamnese

Nach eigenen Angaben war der Zigarettenverbrauch des Patienten beträchtlich und der Alkoholkonsum lag zeitweise zwischen 50 g und 100 g reinem Äthanol täglich.

3.1.2 Jetzige Anamnese

Der Patient gab an, er fühle sich nicht mehr leistungsfähig und sei rasch ermüdbar. Aufgrund einer früher festgestellten Hypothyreose stand der Patient unter einer Thyroxinsubstitutionstherapie und er kam zur endokrinologischen Abklärung seiner subjektiven Beschwerden und zur Kontrolle der bisherigen Therapie.

3.1.3 Klinischer Befund

Bei der klinischen Untersuchung befand sich der 59-jährige Mann in gutem Allgemein- und Ernährungszustand.

Der Kopf war frei beweglich, die Augen- und Pupillenmotorik war bei dem Brillenträger unauffällig.

Die Schleimhäute waren gut durchblutet, eine Lippenzyanose war nicht nachweisbar.

Die Schilddrüse war nicht tastbar und die Halsvenen zeigten keine Einflußstauungen.

Der Thorax war vom Aspekt her unauffällig. Der Behaarungstyp war männlich und eine Gynäkomastie ließ sich nicht nachweisen.

Die Thoraxorgane waren perkutorisch ohne pathologischen Befund. Die Lungen waren seitengleich belüftet.

Die Herztöne waren rein. Bei einem Sinusrhythmus von - 80 Aktionen pro Minute fand sich ein cubital gemessener Blutdruck von rechts 135/75 mmHg und links von 155/95 mmHg nach Riva-Rocci.

Das Abdomen war weich, Resistenzen ließen sich nicht nachweisen.

Die Leber war glattrandig begrenzt, weich und median ca. 3 QF unter dem rechten Rippenbogen tastbar.

Die Milz war nicht palpabel.

Nierenlager und Wirbelsäule waren nicht klopfschmerzhaft.

3.1.4 Klinisch-chemische und hormonale Befunde

BSG 11/31 mm nach Westergreen

Differentialblutbild:

Erythrozyten 4,29 Mio/ μ l
 Gesamt-Hb 144 g/l
 HbE 33,4 pg
 Leukozyten 8 300/ μ l
 Stabkern. Granulozyten 2 %
 Segmentkern. Granulozyten 48 %
 Lymphozyten 35 %
 Eosinophile Granul. 6 %
 Reticulozyten 37 ‰
 Thrombozyten 237 000 / μ l

Glukose im Vollblut 4,83 mmol/l

Gerinnungswerte:

PTT 29 sec.
 Quick 100 %
 Thrombinzeit 18 sec.
 Fibrinogen 2,43 g/l

Serumelektrolyte:

Na⁺ 139 mmol/l
 K⁺ 4,4 mmol/l
 Ca⁺⁺ 2,23 mmol/l
 Cl⁻ 100 mmol/l

Serumharnstoff 5,66 mmol/l

Serumharnsäure 243,8 μ mol/lSerumkreatinin 83,88 μ mol/l

Serumenzyme:

Lipase 150 U/l
 alpha-Amylase 16 U/l
 GPT 11 U/l
 GOT 11 U/l

GLDH 1,5 U/l

CK 48 U/l

AP 111 U/l

 γ -GT 10 U/lSerumbilirubin gesamt 11,9 μ mol/lSerumeisen 35,4 μ mol/lSerumkupfer 25,9 μ mol/l

Kupfer Eisenquotient 0,73

Serumtriglyzeride 1,67 mmol/l

Serumcholesterin 3,64 mmol/l

Serumeiweiß gesamt 72 g/l

Elektrophorese:

Albumin 62,3 rel%

alpha-1-Glob. 3,1 rel%

alpha-2-Glob. 8,2 rel%

beta-Globuline 13,2 rel%

gamma-Glob. 13,2 rel%

Der Nachweis des alpha-1-Fetoprotein war negativ. Das CEA wurde mit 2,9 ng/ml bei einem Normwert von 2,5 ng/ml gemessen. Serumantikörper gegen LH und FSH ließen sich nicht nachweisen.

Der Urinstatus war insgesamt unauffällig.

Es ließen sich im Urin mittels immunserologischen Schwangerschaftstests (Pregnostikon^R - Schnelltest) keine gonadotropinähnlichen Substanzen nachweisen.

3.1.5 Histologie

Es wurde wegen einer Resistenz im Bereich des linken Nebenhoden und des linken Hoden eine Keilexzision vorgenommen. Die histologische Untersuchung zeigte eine Reduktion der Spermiogenese und eine Fibrosierung des Interstitium. Es gab keine Hinweise auf tumoröse Veränderungen.

- 1 Prof. Dr. med. TAUBERT, Abt. gynäkologische Endokrinologie
Zentrum für Frauenheilkunde, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt/Main
- 2 Firma bioscientia, Ingelheim/Rhein
- 3 Abt. gynäkologische Endokrinologie der Frauenklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
- 4 Abt. für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel der II. Med. Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Tab. 1

Datum	FSH. ⁺ mU/ml ④	LH ⁺ mU/ml ④	beta-HCG ng/ml	Testoste- ron ng/dl ④	Östrad. pg/ml ③	Pr ng
11. 03. 76	268	> 500		517		3
13. 04. 76	172	250		428	4000	1
06. 05. 76	170	250		355		
20. 05. 76				606		
02. 07. 76	69	> 500		633		
08. 07. 76	80	> 500		1995	41	
10. 07. 76				1859		
02. 08. 76					387	
12. 10. 76			161 ①			
13. 01. 77	200	> 500				
17. 03. 77	300	1000	200	844		
27. 05. 77		2221		299		5
26. 04. 77				539	25	
02. 06. 77	53	2042	132 ①	299		
01. 07. 77			150 ②			
18. 07. 77		> 500				
25. 11. 77			52 ②			
05. 12. 77	66	900		311		
24. 01. 78			55 ②			
19. 07. 78			29 ②			
20. 02. 79	199	2811			14	
11. 07. 79			317 ②	469	29	7
28. 08. 79			130 ②			

⁺) 2nd IRP ⁺⁺) NIH Fe 1 ng = 21,8 WHO 75/504

LH - RH - Belastungstest

Tab. 2

Datum	Zeit	basal	+ 30	+ 60
11. 03. 76	LH U/l	> 500	> 500	
	FSH U/l	268		505
05. 12. 77	LH U/l	108	113	
	FSH U/l	42,8	46,7	

Synacthen^R - Belastungstest

Tab. 3

Datum	Zeit	basal	+ 30
11. 03. 76	Cortisol	17,2 µg/dl	34 µg/dl
	Testosteron	517 ng/dl	

TRH - Belastungstest

Tab. 4

Datum	TSH bas. $\mu\text{U/ml}$	TSH n. TRH $\mu\text{U/ml}$	T_3 ng/dl	T_4 $\mu\text{g/dl}$
11. 03. 76	9	9,1	189	7,8
13. 03. 76	62,7		52	4,8
20. 05. 76			74	7,5
17. 03. 77	5,8	4,0	81	7,1
11. 07. 79	20		175	7,2

3.1.6 Radiologie und Computertomographie

29. 06. 76: Bei der Thoraxübersicht in zwei Ebenen und Durchleuchtung waren beide Lungenfelder seitengleich transparent. Die Zwerchfellkuppen waren unter der Durchleuchtung synchron atemverschieblich, die Randsinus flüssigkeitsfrei und gut aufweitbar. Das Herz erschien nicht pathologisch umgebaut, die Aorta war elongiert.

Die Hili kamen unauffällig zur Darstellung. Es fanden sich keine Rundherde und keine intrapulmonale Infiltrationen. Insgesamt ließ sich an den Thoraxorganen kein pathologischer Befund erheben, insbesondere kein Zeichen metastasenverdächtiger Rundherde.

10. 08. 77: Die Kontrolle der Thoraxorgane erbrachte keinen pathologischen Befund.

21. 11. 77: Die erneute Kontrolle der Thoraxorgane zeigte röntgenologisch unauffällige anatomische Verhältnisse.

29. 06. 77: Röntgenaufnahmen des Schädels in zwei Ebenen mit Sellaspezialaufnahme.

Es fand sich hierbei kein Anhalt für pathologische Veränderungen im Schädelbereich. Die Sella turcica erschien röntgenologisch unauffällig, ohne auf einen raumfordernden Prozeß im Hypophysenbereich.

30. 06. 76: iv-Pyelographie

Bei der Leeraufnahme zeigten sich keine, spontan schattengebende Konkreme. Nach Kontrastmitteldarstellung erfolgte eine zeitgerechte und seitengleiche Ausscheidung in das Nierenhohlraumsystem.

Beide Nieren waren von normaler Größe, Lage und Form. Man beobachtete einen freien Abfluß des Kontrastmittels in die Blase, die von caudal her pelottiert erschien und in der Blasenmitte unregelmäßig konturiert war. Insgesamt zeigte sich ein röntgenologisch unauffällig dargestelltes Nierenhohlraumsystem. Die Unregelmäßigkeiten im Bereich der Blase wurden als Folge einer Blasenpapillomoperation von 1970 beurteilt.

03. 07. 76: Lymphographie

Je ein Lymphgefäß an beiden Fußrücken wurde punktiert und je 7 ml eines Kontrastmittels injiziert. In der lymphangiographischen Phase stellten sich entlang der großen Gefäße bis in Höhe von L4/L5 normalkalibrige Lymphgefäße dar. Es fanden sich keine Abflußbehinderungen und keine Kollateralbildungen.

In der lymphographischen Phase stellten sich die meisten der parailiacalen und paraortalen Lymphknoten in normaler Größe, Form und Speicherstruktur dar.

In Höhe von L2 und L3 erkannte man einige vergrößerte Lymphknoten, die jedoch keine Speicher-

und keine Füllungsdefekte auswiesen. In Höhe von Th11 bis L1 lagen ventral der Wirbelsäule kleinere, partiell kontrastierte Lymphknotenanfärbungen, bei denen es sich am ehesten um viszerale Lymphknoten handelte. Insgesamt wurde das Lymphhangiogramm als unauffällig aber kontrollbedürftig beurteilt.

30. 04. 77: Lymphographie

Ein Lymphgefäß des Fußrückens wurde dargestellt und ein Kontrastmittel injiziert.

In der lymphangiographischen Phase ergab sich keine Befundsänderung gegenüber der Untersuchung vom 03. 07. 76.

In der lymphadenographischen Phase ließen sich bei den, in der Voruntersuchung beschriebenen Lymphknoten in Höhe von Th11 bis L1, keine Speicherdefekte nachweisen.

Spätaufnahmen waren für den 10. 08. 77 vorgesehen.

10. 08. 77: Bei den Lymphographiespätaufnahmen zeigte sich gegenüber der Voraufnahmen vom 30. 04. 77 eine ausgeprägte Verminderung von kontrastiertem Lymphknotengewebe im Bereich der linksseitig paraortalen, in Höhe von Th12 bis L1 gelegenen Lymphknoten bei nur geringer Entspeicherung der übrigen dargestellten Lymphknoten.

30. 06. 77: Computertomographie

(Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg)

Der Untersuchungsbereich erstreckte sich von distal

des Beckens bis in Höhe des Zwerchfells. Die Untersuchung erfolgte nach oraler Gabe eines Kontrastmittels und 20 ml iv-Applikation von Urovison^R.

Im Bereich des kleinen Beckens fand sich bis auf eine rundliche kleine Aussparung im linkslateralen dorsalen Blasenbodenbereich kein Hinweis auf einen größeren raumfordernden Prozeß.

Im großen Becken fanden sich keinerlei Auffälligkeiten. Im paraortalen-retroperitonealen Bereich befanden sich Lymphknoten, die mit Kontrastmittel stark angefüllt waren. Raumforderungen von 3 bis 4 cm Durchmesser und mehr waren im Untersuchungsbereich nicht zu finden.

3.1.7 Nuklearmedizin

05.07.76: Isotopennephrogramm mit Sequenzsintigraphie

Nach iv-Applikation von 450 μ C ¹³¹J-Hippuran fand sich ein regelrechter Kurvenanstieg auf ein zeitgerecht erreichtes Kurvenmaximum. Rechts erschien das Maximum deutlich verbreiteter, der Kurvenabfall war stark verzögert und wurde erst gegen Ende des Untersuchungszeitraumes deutlich erkennbar.

Links erschien der Kurvenabfall ebenfalls verzögert und zum Teil wellenförmig. In der Sequenzsintigraphie kamen beide Nieren zeitgerecht und seitengleich zur Darstellung. Zum Ende der Untersuchung hin fand sich über der linken Niere nur noch

eine minimale Aktivitätsanreicherung, wohingegen sich über der rechten Niere sowohl im Liegen als auch im Stehen eine ausgeprägte Aktivitätsanreicherung nachweisen ließ.

Nierenszintigraphie nach iv-Gabe von 6 mC Technetium Renotec^R. Die Darstellung der Nieren wurde als beidseits unauffällig und ohne Hinweis auf einen Parenchymschaden gewertet.

3.1.8 Sonographie

13. 07. 77: Sonographie des Oberbauches und der Hoden
(Institut für Nuklearmedizin, Heidelberg, Dir. Prof.
Dr. med. SCHEER)

Im Oberbauchsonogramm stellte sich die Leber mit einem maximalen kraniokaudalen Durchmesser von 16 cm in normaler Größe dar. Die Binnenstruktur der Leber wurde als unauffällig beschrieben. Aorta abdominalis und Vena cava inf. ließen sich gut abgrenzen. Das ventral von diesen Strukturen liegende Pankreasgebiet war einsehbar und ohne pathologischen Befund.

Die Milz und beide Nieren erschienen sonographisch unauffällig. Der rechte Hoden war gut darzustellen, mit gleichmäßiger und zarter Struktur. Im kranialen und dorsalen Bereich war der Nebenhoden gut abzugrenzen.

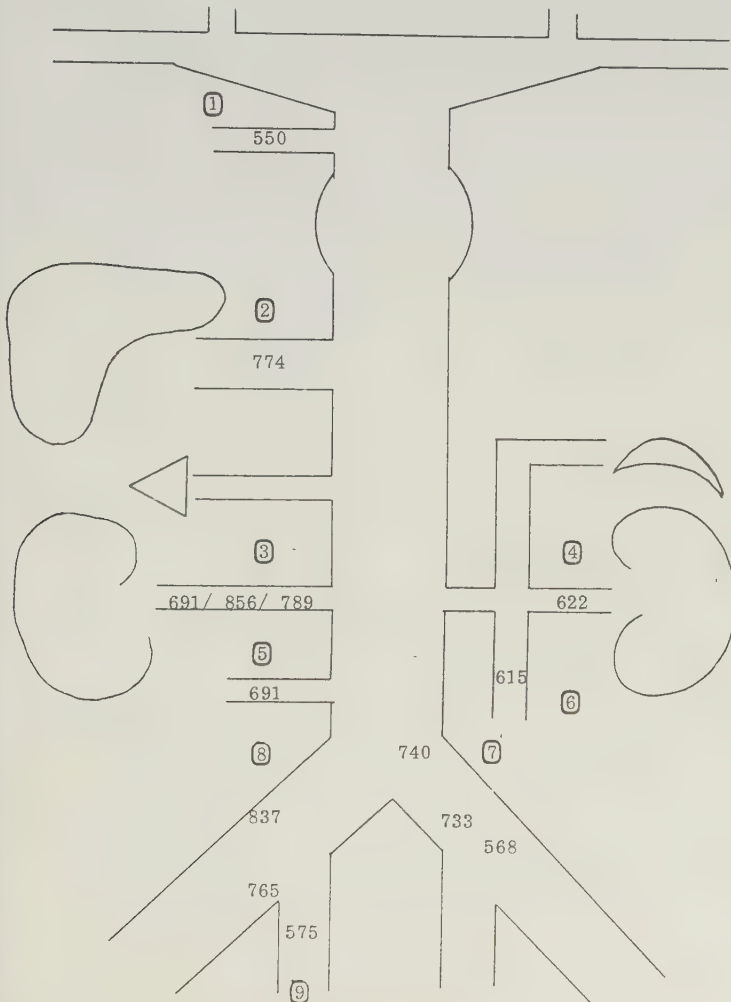
Der linke Hoden war ebenfalls gleichmäßig strukturiert, in seinem kranialen Anteil fand sich jedoch

ein 4,5 x 2,5 cm großer, glatt begrenzter, echoleerer Bezirk. Es handelte sich hierbei um eine histologisch abgeklärte Spermatozele links.

3.1.9 Etagenkatheter und fraktionierte Blutentnahme

Etagenkatheter mit fraktionierter Blutentnahme, Versuch einer Lokalisationsdiagnostik des Sekretionsorganes von HCG.

Abb. 6



Über die Vena femoralis wurde ein Venenkatheter eingeführt, mit dessen Hilfe aus verschiedenen, definierten Abflußgefäßen Blut zur Messung der immunologischen LH-Aktivität entnommen wurde. Dieser diagnostische Eingriff wurde ein weiteres Mal durchgeführt. Die einzelnen Meßwerte sind tabellarisch aufgeführt. Bei großen Varianten der einzelnen Messungen zeigten sich doch Maxima im Bereich des rechten Bauches (V. hepatica und V. renalis dextra).

Die Interassayvarianz lag hier zwischen 5 % und 10 %. Dazu können sich noch zufällige Varianten aufgrund der Verdünnung und der Kontrastmittelbeimengung addieren.

Tab. 5

1 V. azygos Mündung	550 mU/ml Serum "LH-Aktivität"
2 V. hepatica	774 mU/ml
3 V. renalis rechts	856 mU/ml
V. renalis rechts distal	789 mU/ml
4 V. renalis/spermatika links	622 mU/ml
5 V. spermatika rechts	691 mU/ml
6 V. spermatika links	615 mU/ml
7 V. iliaca links	568 mU/ml
V. iliaca links distal	712 mU/ml
V. iliaca communis links	733 mU/ml
Bifurcatio links anliegend	740 mU/ml
8 V. iliaca communis rechts	837 mU/ml
9 V. iliaca interna rechts Abgang	765 mU/ml
V. iliaca interna rechts	575 mU/ml

3.2.0 Fall II

Die 49-jährige Patientin war zur Hypophysenfunktionsdiagnostik bei Verdacht auf eine intraselläre Raumforderung in die endokrinologische Klinik überwiesen worden.

3.2.1 Frühe Anamnese

Die Patientin vermochte sich nur an eine Varizelleninfektion im Kleinkindesalter zu erinnern.

1946 war bei der Patientin ein Überbein am Malleolus lat. rechts operativ entfernt worden.

1950 hatte man bei der Patientin eine Appendektomie und

1954 eine Tonsillektomie durchgeführt.

1956 war ein Myom des Uterus entfernt worden.

Des weiteren gab die Patientin anamnestisch an, etwa

1959 eine Herpes zoster-Infektion und eine schwere Gelbsucht durchgestanden zu haben.

Seit 1967 litt die Patientin unter einem LWS-Syndrom mit Ischialgie.

Eine Parotitis 1969 war als Mumps-Infektion diagnostiziert worden.

Eine angebliche Netzhautablösung war nach Angabe der Patientin

1977 mittels Laserschweißtechnik versorgt worden.

3.2.2 Jetzige Anamnese

Die Patientin gab an, seit geraumer Zeit unter heftigen Kopfschmerzattacken, begleitet von Schwindelanfällen und Sehstörungen im Sinne von Gesichtsfeldausfällen und "mouches volantes" zu leiden. Dieser Kopfschmerz wurde als ein Stechen in der fronto-temporalen Schädelseite rechts beschrieben in dessen Folge Tränenfluß und die erwähnten Sehstörungen zu einer großen Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens führten.

Im Rahmen einer fachneurologischen Abklärung dieser Symptomatik war eine röntgenologisch vergrößerte Sella turcica mit Verkalkungen erkannt worden, was die endokrinologische Hypophysendiagnostik indiziert erscheinen ließ.

Gynäkologische Anamnese

Nach Angaben der Patientin war die Menarche im Alter von etwa zehn Jahren eingetreten. Die Menstruation hatte meist regelmäßig in Perioden von 25 ± 5 Tagen eingesetzt und die Blutungsdauer selbst lag bei 3 bis 4 Tagen. Die Patientin hatte kein Kind geboren.

Anamnestisch wurde von einer Zyklusveränderung bei noch regelmäßiger Periode berichtet, ebenso von einem langsamen Rückgang der Libido.

3.2.3 Klinischer Befund

Die klinische Untersuchung zeigte eine schlanke 49-jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. Der Kopf war frei beweglich. Augen- und Pupillenmotorik waren seitengleich und prompt. Stirn- und Nasennebenhöhlen waren nicht klopfschmerzhaft, die Austrittspunkte des N. trigeminus waren schmerzfrei. Die Skleren zeigten keinen Ikterus und die Nasenatmung war unbehindert.

Die Rachen- und Mundschleimhaut war unauffällig.

Die Schilddrüse war palpatorisch von normaler Größe und Konsistenz. Die Halsvenen waren nicht gestaut und über den Carotiden waren keine pathologischen Strömungsgeräusche zu auskultieren.

Die cervikalen und supraclaviculären Lymphknoten waren unauffällig. Vom Aspekt und der Palpation her ließen sich an den Mammae keine pathologischen Befunde erheben.

Die Thoraxorgane waren klinisch unauffällig.

Die Lungen waren seitengleich gut belüftet und das Atemgeräusch als normal zu betrachten.

Das Herz bot auskultatorisch und perkutorisch keinen Anhalt für organische und funktionelle Störungen. Die Aktionen erfolgten regelmäßig bei einer Frequenz von 76 Schlägen pro Minute. Der Blutdruck lag cubital gemessen bei 100/70 mmHg nach Riva-Rocci an beiden Armen. Die peripheren Pulse waren allseits tastbar, pathologische Strömungsgeräusche nicht festzustellen. Unterschenkelödeme fehlten.

In der linken Axilla war ein etwa 1,5 cm Ø großer, normaler Lymphknoten zu ertasten.

Das Abdom war palpatorisch unauffällig. Leber und Milz entsprachen in Ausmaß und Konsistenz der Norm.

Die inguinalen Lymphknoten waren normal zu tasten.

Die Genital- und Körperbehaarung war typisch weiblich.

Der neurologische Status war bezüglich des Reflexverhaltens, der sensorischen und sensiblen Qualitäten und der Motorik unauffällig.

Eine fachgynäkologische Untersuchung ergab die Befunde eines altersentsprechenden weiblichen Genitale ohne Zeichen einer bestehenden Erkrankung in diesem Bereich.

3.4.2 Hormonale und klinisch-chemische Befunde (siehe Tabellen)

Adrenalin und Noradrenalin waren im Plasma nicht erhöht.

Der Urin war mikroskopisch und klinisch-chemisch unauffällig. Die 17-Ketosteroide lagen mit 57,25 µmol/d bzw. mit 46,15 µmol/l im Normbereich. Die Hydroxy-5-Indolessigsäure war nicht im Urin vermehrt. Die Urinkonzentration für Adrenalin und Noradrenalin lagen im Normbereich.

Das Seruminsulin fand sich bei einem normalen Blutzucker von 4,44 mmol/l mit 6,1 bzw. 4,9 U/l. Nach Arginingabe war ein maximaler Anstieg auf 40,2 U/l zu verzeichnen. Das C-Peptid zeigte Basalwerte

im Serum von 1,2 bzw. 1,0 ng/ml mit einem Anstieg nach Argininalgabe auf 4,0 ng/ml.

Der immunserologische Schwangerschaftstest (Pregnosticon-Schnelltest^P im Urin war negativ.

Synacthen^R - Belastungstest

Tab. 6

Datum	Zeit	basal	+ 30	+ 60	Min.
26. 05. 77	Cortisol	12,8	46,8	26,8	µg/dl
	Testosteron		106,1	107,8	ng/dl
03. 07. 79	Cortisol	6	14	21	µg/dl
	Testosteron	51,3			

TRH - Belastungstest

Tab. 7

Datum	TSH ⁺ bas. µU/ml	TSH n. TRH µU/ml	T 3 ng/dl	T 4 µg/dl
25. 05. 77	2,4	12,8	74	6,6
07. 03. 79	4,1	6,6	83	7,2

⁺) Standard WHO 68/38

LH - RH - Belastungstest

Tab. 8

Datum	Zeit	basal	+ 30 Min.	+ 60 Min.
07.03.79	LH U/l	390,5	>500	
	FSH U/l	26,4		32,4

Somatotropes Hormon im Hypoglykämietest

Tab. 9

Zeit Min.	-30	⁺ - 0	+ 30	+ 60	+ 90	+ 120
STH ⁺ ng/ml	0,5	7,9	35,5	55,1	20,5	10,9

⁺) Standard WHO 66/217

Insulin und C-Peptid im Arginintest

Tab. 10

Zeit Min.	-30	⁺ - 0	+ 30	+ 60	+ 90	+ 120
Glucose mmol/l		4,44	5,10	3,33	3,60	4,33
Insulin ⁺ U/l	6,1	4,9	40,2	7,8	3,9	2,9
C-Peptid ng/ml	1,2	1,0	4,0	2,6	1,4	1,3

⁺) Standard WHO 66/304

Tab. 11

Datum	FSH ¹ U/l	LH ¹ U/l	beta-HCG ng/ml	Östradiol pg/ml	Testosteron ng/dl	Prolactin ² μU/ml
28.01.77	54,6 (4)	> 500 (4)				
18.03.77	39,6 (4)	900 (4)				
23.03.77				41 (3)		
20.04.77			50 (1)			2200 (1)
24.05.77					107 (4)	3300 (1)
01.07.77			39 (2)			
13.07.77		> 500 (4)				
26.07.77	127 (4)	> 500 (4)				
22.09.77		930 (4)	45 (2)			
29.11.77	26,6 (4)	41,1 (4)	15 (2)			
24.01.78		943 (4)	12 (2)			
11.04.78			15,3 (2)			
05.03.79			30 (2)			
07.03.79	26,4 (4)	390 (4)		51 (3)	51,3 (4)	
28.03.79				69 (3)		
03.05.79			8,3 (2)			

1) 2 nd IRP 2) Standard WHO 75/504

- 1 Prof. Dr. med. TAUBERT, Zentrum für Frauenheilkunde, J.W. Goethe-Universität, Frankfurt/Main
- 2 Firma bioscienta, Ingelheim/Rhein
- 3 Abt. gynäkologische Endokrinologie der Frauenklinik, Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz
- 4 Abt. für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel der II. Med. Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Klinisch-chemische Befunde

BSG 2/10 mm nach Westergreen

Differentialblutbild in der Norm

Erythrozyten $3,9 \times 10^6 / \mu\text{l}$

Gesamthämoglobin (Hb) 120 g/l

Glukose im Vollblut 4,44 mmol/l

Gerinnungswerte:

PTT 36 sec

Quick 89 %

Thrombinzeit 18 sec

Fibrinogen 1,87 g/l

Serumelektrolyte:

 Na^+ 142 mmol/l K^+ 4,1 mmol/l Ca^{++} 2,25 mmol/l Cl^- 98 mmol/l

Serumharnstoff 4,3 mmol/l

Serumharnsäure 303,3 $\mu\text{mol/l}$ Serumkreatin 53,0 $\mu\text{mol/l}$

Serumenzyme:

Lipase 150 U/l

 α -Amylase 15 U/l

GPT 4 U/l

GOT 7 U/l

GLDH 0,5 U/l

CK 23 U/l

AP 70 U/l

 γ -GT 6 U/lSerumbilirubin gesamt: 6,8 $\mu\text{mol/l}$ Serumeisen: 19,9 $\mu\text{mol/l}$ Serumkupfer: 17 $\mu\text{mol/l}$

Kupfer-Eisenquotient: 0,85

Serumtriglyzeride: 2,99 mmol/l

Serumcholesterin: 4,86 mmol/l

Serumelektrophorese:

Eiweiß gesamt 66 g/l

Albumin 59,2 %

alpha-1-Glob. 3,8 %

alpha-2-Glob. 7,5 %

beta-Glob. 10,4 %

↑-Glob. 18,3 %

alpha-1-Fetoprotein lag mit 6,0
ng/ml im Normbereich

3.2.5 Radiologie und Computertomographie

23.05.77/

05.03.79: Schädelaufnahme in zwei Ebenen

Es kam eine Verkalkung des Corpus pineale zur Darstellung. Die Sella erschien nicht vergrößert.

Seitliches Tomogramm der Sella turcica

Die begrenzenden Skelettkonturen des Sellacavum waren intakt. Die Weite des Sellalumen war an der Grenze der Norm.

23.05.77:

Thoraxaufnahmen in zwei Ebenen und Durchleuchtung ergaben keinen pathologischen Befund.

05.03.79

Das Zwerchfell war glatt, die Verschieblichkeit atemsynchron und die Randwinkel frei von Flüssigkeit. Das Herz erschien unauffällig konfiguriert und mittelständig. Die Lungentransparenz war regelrecht, die Lungen frei von Infiltration und Rundherden.

- 25.05.77: Schichtaufnahmen des Mediastinum gaben keine Hinweise auf eine mediastinale und hiläre Raumforderung. Das zentrale Bronchialsystem war nicht eingeeengt.
- 05.03.79: Abdomenübersicht
- Die Psoasrandschatten waren glatt, die Nierenschatten kamen in regelrechter Form, Lage und Größe zur Darstellung.
- 24.05.77: Selektive Phlebographie
- Es wurden gezielt die Vv. ovaricae dargestellt. Die anatomischen Verhältnisse rechts waren unauffällig, links fand sich ein außerordentlich kaliberschwaches Gefäß.
- 24.05.77: iv-Pyelographie
- Das Ausscheidungsurogramm war regelrecht, die Kelchsysteme zart und die Ureteren schließlich Blase waren unauffällig.
- 26.05.77: Mammographie
- Man erkannte eine Involution der Drüsenkörper mit klein- bis mittelknotigen, mastopathischen Veränderungen. Insgesamt waren keine röntgenologischen Zeichen einer tumorösen Entartung festzustellen.
- 26.07.77/
01.07.77: Computertomographie
- (Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg)
- Nach oraler Kontrastmittelgabe und nach iv-Applikation von Urovison^R wurde die Untersuchung des Oberbauches und des kleinen Becken zwischen der Symphyse

und den Zwerchfellgrenzen durchgeführt.

Im mittleren und proximalen Blasenbodenbereich ließ sich eine solide Struktur feststellen, bei der aber nicht sicher beurteilt werden konnte, ob es sich hierbei um einen vergrößerten Uterus handelte.

Der abdominale und retroperitoneale Untersuchungsbereich wies mehrere Artefakte auf, die von den mit Kontrastmittel angefärbten Lymphknoten in diesen Bereich ausgingen.

28. 05. 77: Lymphographie

Hierbei fanden sich paraaortal vergrößerte Lymphknoten mit groß granuliertem Speichermuster. Weitere Kontrollen ergaben keine Befundsänderung der insgesamt als unspezifisch verändert beurteilten Lymphknoten.

3. 2. 6. Nuklearmedizinische Untersuchungen

25. 05. 77: Leberzintigraphie

Das Szintigramm zeigte zahlreiche Zonen leicht verminderter Aktivitätsanreicherung. Bei der normal großen Leber wurde der Verdacht auf einen fleckigen Parenchymbau ausgesprochen. Die klinisch-chemischen Parameter lagen im Normbereich.

3.2.7 Sonographie

(Institut für Nuklearmedizin, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Direktor Prof. Dr. med. SCHEER)

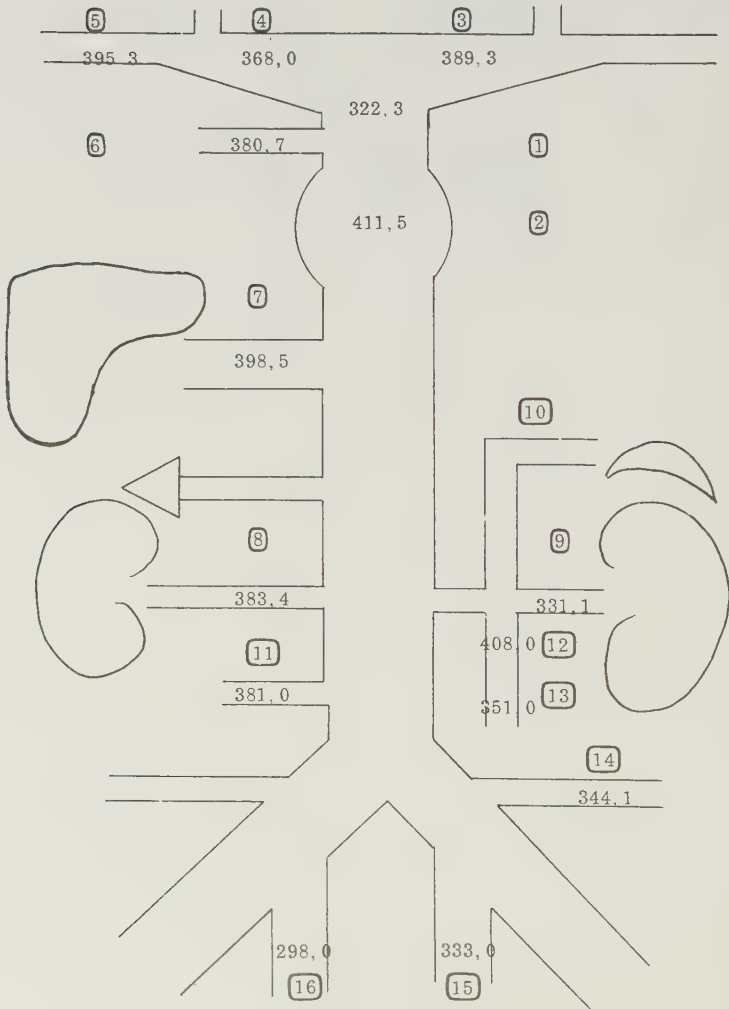
01.07.77: Die Ultraschalluntersuchung des Abdomens ließ eine homogen aufgebaute normal große Leber mit spitzrandiger Begrenzung erkennen. Die Gefäße waren regelrecht dargestellt. Die Gallenblase erschien mittelgroß und glattwandig. Das Pankreas war gut abzugrenzen und von homogener Struktur. Die Nieren wurden als normal in Form, Größe und Aufbau beurteilt. Die Nebennierenregion erschien unauffällig, die Milz war von normaler Größe und Lage.

Die Aorta abdominalis war glatt. Zeichen eines para-aortalen Tumors waren nicht nachzuweisen. Das Sonogramm des kleinen Beckens war insgesamt unauffällig, der Uterus mit 4 x 5 cm gering vergrößert.

3.2.8 Etagenkatheder mit fraktionierter Blutentnahme

Auf der Suche nach dem ungefähren Sekretionsorgan des nicht hypophysären LH, welches als Beta-HCG-Aktivität identifiziert war, wurden aus den venösen Abflüssen definierter Organe Blutentnahmen zur Hormonbestimmung entnommen.

Abb. 7



Tab. 12

	immunolog. "LH-Aktivität" (mU/ml)	FSH (mU/ml)	Prolactin (ng/ml)
1 V. cava superior	322,3	10,0	18,2
2 Vorhof rechts	411,5	12,0	20,5
3 V. anonyma links	389,3	11,0	18,7
4 V. anonyma rechts	368,0	10,8	17,6
5 V. subclavia rechts	395,3	10,6	16,4
6 V. azygos	380,7	9,5	17,0
7 V. hepatica	398,5	9,8	16,4
8 V. renalis rechts	383,4	10,0	21,1
9 V. renalis links	231,1	10,8	22,8
10 V. suprarenalis links	327,2	11,2	18,2
11 V. ovarica rechts	381,0	10,5	13,5
12 V. ovarica links vor dem Ostium	408,0	10,1	16,4
13 V. ovarica links	351,0	10,1	19,8
14 V. lumbalis ascendens links	344,1	12,0	8,9
15 V. iliaca interna links	333,0	12,4	18,7
16 V. iliaca interna rechts	298,0	9,1	18,2

DISKUSSION

4.0.0 Diskussion

Bei beiden hier geschilderten Fällen war es nicht möglich, den Nachweis eines Tumors zu erbringen. Die klinischen Bilder und Laborparameter gaben keinen Anhalt für die Existenz eines Malignoms und die Verläufe während der Beobachtungszeit machen das Vorliegen eines Chorionepithelioms unwahrscheinlich. Bei keinem Patienten gab es sichere klinische Anzeichen für somatische Veränderungen, wie sie von der biologischen Wirksamkeit des HCG zu erwarten wären. Der Patient zeigt keine Gynäkomastie. Die histologisch diagnostizierte testikuläre Fibrosierung dürfte auf die Testosteronmedikation zurückzuführen oder als physiologische Altersinvolution zu betrachten sein.

Eine Erhöhung des Testosteronserumspiegels ließ sich nicht nachweisen. Vereinzelt waren die Serumwerte für Östradiol erhöht. Die Patientin war hinsichtlich einer HCG-typischen Veränderung des klinischen Bildes oder der Hormonbefunde unauffällig. Um die Herkunft des HCG zu klären, konnte bei der Patientin eine Schwangerschaft oder eine Blasenmole mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Ein Chorionepitheliom als mögliche Ursache für das HCG erscheint sowohl für die Patientin als auch für den Patienten aufgrund der langen Anamnese unwahrscheinlich. Zwangsläufig muß bei den Patienten eine andere Ursache für den hohen HCG-Spiegel vorhanden sein. Zur Erklärung hierfür lassen sich mehrere Hypothesen aufstellen:

1. Es könnte sich um Zellen oder Gewebe handeln, die bereits unter physiologischen Bedingungen HCG bilden, allerdings in nicht meßbaren Mengen. Aus irgend welchen Gründen könnten diese Zellen einer Proliferation unterworfen sein und als Folge davon stiege das HCG in meßbare Bereiche. Als ein

Beispiel könnten entzündliche Vorgänge im Bereich des Verdauungstraktes herangezogen werden, bei denen das Auftreten anderer fetaler Proteine schon einige Zeit bekannt ist (VAITKUAITIS 1975).

2. Andere Autoren postulieren aufgrund ihrer Untersuchungen die Existenz eines noch nicht identifizierbaren hypophysären Postmenopausen-HCG (RUTANEN E. M. et al. 1978).

Diesen Hypothesen stehen jedoch eindeutige Untersuchungsbefunde gegenüber, die von einer Vielzahl von Autoren erhoben und bestätigt wurden. Dabei konnte ein enger Zusammenhang gezeigt werden zwischen einer Gewebsneubildung in verschiedenen Ausgangsgeweben und unterschiedlicher Dignität und einer ektop produzierten Substanz oder deren strukturellen Untereinheiten, die immunologisch und biologisch teils identisch oder identisch waren mit placentarem Choriogonadotropin (HCG).

Der Nachweis, daß HCG und dessen Untereinheiten Syntheseprodukte von neoplastischen Geweben sind, wurde bei unterschiedlichen Ausgangsgeweben von verschiedenen Autoren geführt (tabellarische Übersicht siehe Kapitel 6.0.0).

Mit Hilfe des gemessenen arterio-venösen Konzentrationsgefälles von HCG an Tumoren konnte der Syntheseort des HCG auf diese Gewebsmassen eingeschränkt werden. Histochemisch ließ sich in diesem Gewebe HCG lokalisieren (FLOYD, COHN 1973).

Aus Metastasenmaterial eines menschlichen Bronchialkarzinoms wurden Zellen kultiviert und die Produktionsraten der einzelnen Zellklone für HCG, alpha-HCG und beta-HCG untersucht (TASHJIAN; WEINTRAUB, 1973). Dabei zeigten sich unterschiedliche Verteilungsmuster für die Untereinheiten und das komplette HCG in den Zellkulturen (ChaGo-Kulturen).

Die These, daß HCG und dessen Untereinheiten als Produkte neoplastischer Zellen zu betrachten seien und es sich dabei um ektoxische, unbalancierte Proteinsynthese handle, konnte in diesem Modell objektiviert werden. Ähnliche Ergebnisse erbrachten die Untersuchungen von LIEBLICH (LIEBLICH; CHOU 1976), die an drei Zellkulturen eines humanen Zervixkarzinoms (HeLa CCL 2, HeLa CCL 2.1, HeLa CCL 2.2) durchgeführt wurden. Es zeigte sich eine signifikante Produktion von alpha-HCG.

Die klinischen Erfahrungen weisen ebenfalls auf diesen Zusammenhang zwischen HCG-Sekretion und Neoplasma. Bereits 1952 wurde bei einem Knaben eine Pubertas praecox als Folge einer ektoxischen HCG-Produktion eines Hepatoms beschrieben (MAC NAB et al. 1952).

Erstmalig berichtet KUBO über eine Pubertas praecox bei einem Mädchen als Folge eines HCG-produzierenden Epiphysentumors (KUBO 1977).

In einer Fallstudie von HIMATHONGKAM (1977) wird über einen männlichen Patienten berichtet mit einem Adenokarzinom der Lunge und beidseitiger Gynäkomastie. Die Serumwerte für das radioimmunologisch gemessene beta-HCG betrugen 17 000 mIU/ml, bei einem erhöhten Plasmaöstradiol von 1,3 mg/ml und einem verminderten Plasmatestosteronwert von 1 666 pg/ml (norm. 2 000 - 8 000 pg/ml).

COTTRELL (1969) berichtet über vier Patienten, bei denen Bronchialkarzinome zusammen mit Gynäkomastie festgestellt worden war. In allen vier Fällen wurde HCG im Serum, im Primärtumor und in den Metastasen nachgewiesen. Weitere Hepatome mit HCG-Produktion werden berichtet von FLOYD (1973) und von BRAUNSTEIN (1973) (FLOYD; COHN 1973).

Bei einer Untersuchung von WALKER (1978) an 53 Mammakarzinompatientinnen ließ sich bei 12 (22,6 %) von ihnen mittels der Immunperoxidasetechnik im histologischen Präparat alpha-HCG nachweisen.

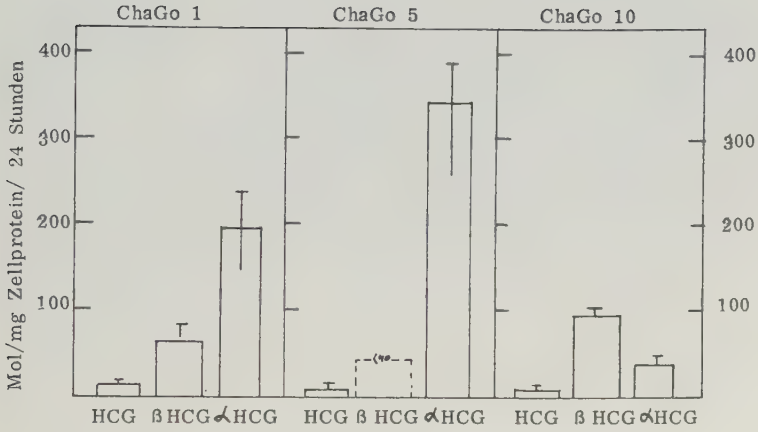
Auffällig bei dieser Untersuchung war auch die überdurchschnittliche Metastasierungshäufigkeit bei den alpha-HCG positiven Fällen.

In einer Publikation von SEIF (1978) werden zwei Fälle mit Phäochromozytom, zwei Fälle mit Karzinoidsyndrom und ein Fall eines Verner-Morrison-Syndroms (Vipom) vorgestellt. Die histo-chemische Aufarbeitung der Operationspräparate zeigten deutliche Konzentrationen von HCG und beta-HCG. Die Plasmakonzentration dieser beiden Substanzen waren postoperativ deutlich gefallen.

Diese Autoren werten das HCG und seine freien beta-Untereinheiten als ein Zeichen der neoplastischen Entdifferenzierung.

WEINTRAUB (1973), ROSEN (1974/75) berichten über den Fall eines 75-jährigen Mannes mit einem Pankreaskarzinom, einen Fall einer 27-jährigen Frau mit einem Magenkarzinoid und einen Fall eines 45-jährigen Mannes mit einem Bronchialkarzinom. Der erste Patient hatte eine reine beta-HCG-Produktion, die zweite eine reine alpha-HCG-Produktion und der dritte sowohl komplettes HCG als auch die alpha-Untereinheiten und geringe Mengen von beta-HCG. Um die unbalancierte und ektopische Produktion des HCG und dessen Protomere zu untersuchen, wurden aus dem Zellmaterial des Patienten mit dem Bronchialkarzinom Zellkulturen angelegt und über drei Jahre beobachtet und deren Sekretionsleistung qualitativ und quantitativ erfaßt. Die Produktionsraten der Zellklone sind aus der Abbildung zu ersehen (TASHJIAN 1973) Abb. 8. BRAUNSTEIN (1973) veröffentlichte eine Untersuchung an 828 nichttestikulären Neoplasmaerkrankten auf HCG oder dessen Untereinheiten. Dabei fanden sich bei 60 Patienten dieses Kollektives nachweisbare HCG-Mengen: Bei 37 (62 %) 1 bis 5 ng/ml Serum, bei 6 (10 %) 6 bis 10 ng/ml Serum, bei 3 (5 %) 11 bis 15 ng/ml Serum, bei 1 (1,6 %) 16 bis 20 ng/ml Serum und bei 13 (21,6 %) mehr als 21 ng/ml Serum. (1 ng entspricht 5 mIU HCG, 2. Int. Standard).

Abb. 8



Produktionsrate während einer Periode von 3 - 4 Tagen.

Aus TASHJIAN (TASHJIAN; WEINTRAUB 1973)

Die Autoren gelangen zu dem Schluß, daß die Gegenwart von HCG oder seiner Unterinheiten die Existenz eines Tumors impliziert. Nach Meinung dieser Autoren liegt eine überraschend hohe Inzidenz meßbarer HCG-Spiegel vor bei Patienten mit Tumoren des gastro-intestinalen Traktes, besonders Magen- (23,5 %), Leber- (17,3 %) und Pankreastumoren (50 %) (BRAUNSTEIN 1973).

Eine tabellarische Übersicht siehe Abbildung (Anhang).

MACK (1977) berichtete über den Fall eines 26-jährigen Mannes, der 1971 im rechten Knie Schmerzen verspürte. 1972 zeigten Röntgenuntersuchungen eine diffuse Osteoporose des Beckens und des Femurs. Im Zuge eines operativen Eingriffs kam es zur histologischen Diagnose eines undifferenzierten malignen Neoplasmas. Weil ein Germinativzellentumor nicht auszuschließen war, wurde eine Hormonuntersuchung eingeleitet, bei der HCG nachgewiesen wurde. Das klinische Bild gab keinen Hinweis auf biologisch wirksames HCG. Bei der Autopsie fanden sich multiple Metastasen im Bereich der Lunge, der zervikalen und bronchialen Lymphknoten. Es gab keinen Anhalt für einen primären Tumor des Mediastinums oder der Hoden. In den Tumormassen des Beckens gab es keine Zeichen für einen trophoblastischen Tumor. Aus Gewebsarealen des Tumors wurden Zellen histochemisch untersucht. In deren Zytoplasma wurde HCG nachgewiesen. Nach Meinung der Autoren handelte es sich in diesem Fall um einen primären Knochentumor, dessen Zellen zur HCG-Synthese befähigt waren. Der Nachweis anderer embryonaler Proteine ließ sich nicht erbringen.

Die prognostische Wertigkeit von HCG oder dessen Untereinheit.

Von verschiedenen Autoren wird mit Deutlichkeit darauf hingewiesen, daß HCG oder dessen Untereinheiten als Tumormarker aufzufassen sind (SEIF 1978, ROSEN 1975, BRAUNSTEIN 1973, VAITUKAITIS 1974/75). Die Häufigkeit der positiven HCG-Befunde ist aus den tabellarischen Aufstellungen der einzelnen Untersucher zu ersehen. Die meisten Berichte basieren auf retrospektiven Studien. Die Tatsache, daß manche Patienten somatische Veränderungen als äußerlich sichtbares Zeichen der Gonadotropinwirkung aufwiesen, löste die intensive Suche nach der Herkunft dieser Glykoproteide aus. Die einzelnen Befunde ließen sich erst nach aufwendigen screening-Untersuchungen an größeren Kollektiven verallgemeinern. In einem Fall konnte dann nach dem Nachweis von HCG die Verdachtsdiagnose eines Tumors gestellt werden, obwohl aus dem klinischen Bild und den klinisch-chemischen Parametern hierfür kein Anhalt gegeben war. Trotz sofortigem Einsatz modernster Diagnostika gelang es erst nach mehr als einem Jahr nach dem positiven HCG-Befund der Nachweis eines Malignoms (ROSEN 1978).

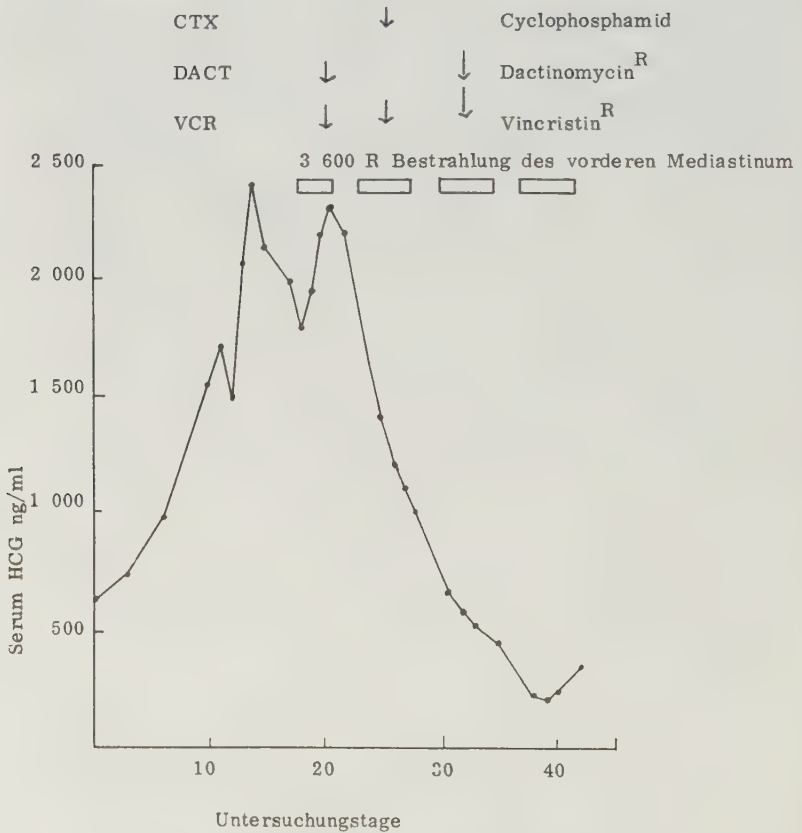
Eine weitere prognostische Bedeutung kommt dem HCG nach Ansicht mehrerer Autoren insoweit zu, als der Verlauf der Erkrankung bei HCG-positiven Malignomträgern ungünstiger ist im Vergleich zu Malignompatienten ohne HCG. Malignome mit positivem HCG-Nachweis zeigten eine signifikante Erhöhung der Metastasierungshäufigkeit (WALKER 1978, ROSEN 1975, BRAUNSTEIN 1973, ROSEN 1968, WAALKES 1978, SHETH 1974).

MUGLIA (bei ROSEN 1975) geht in seiner Bewertung des HCG noch weiter. In dieser Studien diente HCG als Indikatorsubstanz zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Therapie. Zwei Patienten waren Malignomträger und zeigten die typischen somatischen Veränder-

Serum-HCG als Indikatorsubstanz unter der Therapie

46-jähriger Patient mit einem primär unbekannten undifferenzierten Karzinom.

Abb. 9



Modifiziert, aus ROSEN S. W., WEINTRAUB B. D., VAITUKAITIS J. L., SUSSMAN H. H., HERSHMAN J. M., MUGGIA F. M. 1975.

ungen, die durch biologisch aktives HCG bedingt waren. Zwei weitere Patienten wurden während einer screening-Untersuchung entdeckt. Sie hatten beide Lungentumoren. Die Autopsie bestätigte, daß es sich bei keinem der Patienten um ursprüngliche Hodentumoren gehandelt hatte.

Als Beispiel für alle vier Fälle wird die Krankengeschichte eines 46-jährigen Mannes angegeben. Dieser chronische schwere Raucher hatte einen Mediastinaltumor mit beidseitigen mediastialen Lungenherden und einer Gynäkomastie. Das Serum-HCG war 600 ng/ml. Unbehandelt stiegen die Werte auf 1 800 - 2 400 ng/ml Serum. Eine Bestrahlungstherapie des Mediastinumtumors und eine Chemotherapie mit Vincristin^R, Dactinomycin^R und Cyclophosphamid wurde eingeleitet. Unter dieser Therapie fielen die Serum-HCG-Werte auf 200 ng/ml ab und am 44. Behandlungstag war ein objektiver Rückgang der Lymphknoten links und eine Verkleinerung der mediastinalen Tumormassen zu verzeichnen. Am 100. Behandlungstag wurde durch Röntgenaufnahmen eine rasche Vergrößerung der Lymphknoten festgestellt mit einem gleichzeitigen Anstieg des Serum-HCG auf 53 000 ng/ml ante finem. Der beobachtete Verlauf ist in Abbildung 9 dargestellt.

Die Erfahrungen dieser Autoren erlauben den Schluß, daß HCG als Indikatorsubstanz für die Diagnostik den Krankheitsverlauf und für die Erfolgsbeurteilung der Therapie herangezogen werden kann. Es ist allerdings nicht möglich, aufgrund des HCG-Nachweises die Dignität eines Tumors zu beurteilen. Zwar berichten die meisten Autoren von Fällen mit Malignomen, aber SEIF (1978) fand bei seinen untersuchten Patienten keine Malignitätszeichen. In den Verlaufsbeobachtungen von MUGLIA und ROSEN (1975) korrelierten die HCG-Werte mit dem individuellen Schweregrad der Erkrankung, doch läßt sich nach der Meinung dieser Autoren kein Zusammenhang finden zwischen dem HCG-Titer und der Malignität der zur Untersuchung gelangten Tumoren.

Die im allgemeinen beobachteten schweren Verläufe bei HCG-positiven Malignompatienten mit ihrer frühen und ausgedehnten Metastasierungseigenschaft könnten auf HCG-spezifische Eigenschaften zurückgeführt werden. Verschiedene menschliche Tumoren (siehe Tabelle) wurden histochemisch untersucht, um die zelluläre Verteilung von HCG zu erforschen (NAUGHTON 1975). An Zellen von 10 verschiedenen Tumortypen ließ sich HCG als ein Zelloberflächenprotein nachweisen ähnlich verteilt wie bei normalen Synzytiotrophoblasten.

Der hemmende Einfluß auf T-Lymphozyten ist eine mehrfach beobachtete HCG-Eigenschaft (NAUGHTON 1975, WASS 1977), die sich auch bei HCG, welches aus Tumorzellen stammt, vorfindet. Diese Oberflächenverteilung einer hormonaktiven Substanz ist für kein weiteres Hormon bekannt. Die Autoren sind der Ansicht, daß die Oberflächenverteilung des HCG auf der Tumorzelle eine Maskierung gegenüber den immunkompetenten T-Lymphozyten des Organismus bewirkte.

BRODER (1978) untersuchte den Einfluß von verschiedenen Chemotherapeutika auf die Sekretion von alpha-HCG bei Zellkulturen eines humanen Lungenkrebses. Dabei stellte sie fest, daß die unterschiedlichen Substanzen bei einer durchschnittlichen Hemmung der Zellteilung von 30 - 60 % über 8 Tage verschiedenen Einfluß auf die HCG-Sekretion ausübten. Ihre Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die verschiedenen Zytostatika spezifische und unterschiedliche Einflüsse auf Zellwachstum und Zellprotein einerseits und HCG-Bildung andererseits haben. Dies erklärt die teilweise divergierenden Befunde der Hormonproduktion und des klinischen Bildes.

Um die Tauglichkeit von HCG als biologischen Marker zur Diagnose und Beobachtung nichttrophoblastischer Tumoren zu überprüfen, verglich eine Arbeitsgruppe um GAILANI (1976) HCG mit CEA⁺). Die publizierten Daten veranlaßten die Autoren, den diagnostischen Wert von HCG als Mittel eines allgemeinen Screeningverfahrens einzuschränken. Von 320 Patienten mit nichttrophoblastischen Tumoren hatten 54 positive HCG-Werte zwischen 1,9 und 160 ng/ml Serum. Erhöhte Plasma-CEA-Werte von 3,6 bis 140 ng/ml fanden sich bei 38 von 70 Patienten mit Bronchialkarzinomen und bei 30 von 72 Patienten mit Tumoren des Verdauungstraktes. Bei 68 Patienten mit erhöhten CEA-Spiegeln waren 6 HCG-positiv. Unter 74 Patienten mit normalen CEA-Werten waren 8 HCG-positiv. Die geringe Häufigkeit und die überwiegend niedrigen Plasmaspiegel bei den Patienten ihres Kollektives sprechen nach Meinung der Autoren gegen die Verwendung von HCG als Tumorindikator in Screeningverfahren. Immerhin waren aber von 320 Tumorpatienten 54 HCG-positiv, während aus der Kontrollgruppe 70 gesunder Personen eine HCG-positiv war, (3,5 ng/ml). Eine tabellarische Aufstellung der Patienten siehe Abbildung.

In ihrer Veröffentlichung berichtet RUTANAN (1978) über ein Kollektiv von 380 Frauen mit gynäkologischen Erkrankungen, von denen 276 maligne Tumoren waren. 104 Patientinnen hatten benigne Erkrankungsursachen (siehe Tabelle). Die HCG-Bestimmungen wurden vor der Therapie bestimmt. Zugrunde lag die zweite internationale Standardpräparation für HCG, wobei 1 ng 3 mIU entsprachen. HCG fand sich bei 49 der 276 Krebspatienten, die Serumwerte variierten von 7 bis 66 mIU/ml. Dabei konnte HCG sowohl in frühen als auch in fortgeschrittenen Stadien und unabhängig von der Größe des Tumors nachgewiesen werden.

⁺) CEA = Carcino-embryonales Antigen (Anhang Seite 77).

Zwischen der HCG-positiven und der HCG-negativen Gruppe gab es keinen wesentlichen Altersunterschied: 63 beziehungsweise 60 Jahre. waren die Patienten im Durchschnitt alt. Es fand sich auch keine bevorzugte Verteilung des ektopischen HCG in der Gruppe der wenig oder gut differenzierten Tumoren. Von der Gruppe der Patienten mit gynäkologischen Erkrankungen ohne tumoröse Ursache zeigten 15 von 104 (= 14 %) einen positiven HCG-Befund. Die Serumkonzentrationen gingen von 7 bis 21 mIU/ml. Die Patienten ohne Tumor aber mit HCG waren durchschnittlich $56,9 \pm 3,8$ Jahre alt, wohingegen die HCG-negativen Patienten dieser Gruppe nur $41,9 \pm 1,6$ Jahre alt waren. Nach Radikelooperation verblieben von 17 HCG-positiven Frauen 5 (= 29 %) weiterhin positiv, wo hingegen 12 (= 71 %) negativ wurden. Klinisch konnte bei diesen kein Tumor mehr nachgewiesen werden, von den 5 positiven Patienten hatte einer einen klinisch erkennbaren Tumor. In der präoperativ HCG-negativen Gruppe von 49 Patienten fanden sich postoperativ bei 7 Frauen ein HCG-positiver Befund. Vier Patienten mit fortgeschrittenem Krebsstadium waren HCG-positiv. Nach Chemo- und/oder Radiotherapie zeigten sich in den folgenden 8 Monaten Rezidive. Der HCG-Nachweis verblieb positiv. Von 14 HCG-negativen Tumorkranken verblieben 10 nach der Chemo- und/oder Radiotherapie negativ, während sich bei 4 jetzt HCG nachweisen ließ.

Diese Befunde lassen sich nicht durch etwaige Kreuzreaktionen des Versuchssystems mit anderen Gonadotropinen erklären. Die Autoren schließen nicht aus, daß es ein spezifisches hypophysäres Menopausen-HCG geben könnte, welches derzeit nicht erklärbar ist. Sie glauben, daß der Einsatz eines beta-HCG-RIA zur Diagnose und Überwachung von nichttrophoblastischen Tumoren nicht den Erfolg bringt, den man ursprünglich sich davon erhofft hat (RUTANEN 1978).

QUINONES (1971) berichtet von einer Methode, mit Hilfe radioaktiv markierter Antikörper gegen Choriogonadotropin den Syntheseort dieses Hormons, ein transplantiertes humanes Chorioepitheliom, szintigraphisch zu erfassen. Dabei nutzten die Verfasser die, den Chorion-epitheliomzellen beibehaltenen Eigenschaften der trophoblastischen Zellen, nämlich HCG-Synthese und die Pinozytose von Globulinen der Gruppe IgG. Im Ganzkörperszintigramm zeigte sich eine signifikante Anreicherung der Radioaktivität im Bereich des Tumors.

NISULA und KOHLER (1974) transplatierten Hamstern Gewebe eines humanen Chorioepitheliom. Ein spezifisches Anti-HCG wurde diesen Tieren appliziert und dessen Einfluß auf das sezernierte HCG und das Wachstum des Tumors überprüft. Unter dem Einfluß des Anti-HCG zeigte sich bei den Tieren mit Tumoren und HCG-Sekretion eine vollständige Hemmung des Uteruswachstums und eine teilweise Hemmung der Ovarienvergrößerung. Anti-HCG bewirkte eine signifikante Größenabnahme der Tumormassen. In vitro ließ sich dieser Effekt von Anti-HCG auf Zellkulturen eines Choriokarzinoms nicht nachahmen.

5.0.0 Schlußbetrachtung

Die Literaturangaben sind sehr vielseitig und teilweise widersprüchlich. Trotz vieler Bemühungen und mancher Ergebnisse, die die Hoffnung auf einen Fortschritt berechtigt erscheinen lassen, ist das Problem im gesamten noch nicht zu lösen. Die überwiegende Mehrheit der Veröffentlichungen schildert Fälle, bei denen die enge Verbindung zwischen positivem HCG-Nachweis und Tumorerkrankungen offensichtlich wird. Die Vielzahl und Verschiedenheit der zitierten benignen und malignen Tumoren machen deutlich, daß die ektoische HCG-Synthese nicht auf das Chorionkarzinom beschränkt ist, sondern daß es sich hierbei um ein allgemeines Symptom tumorösen Gewebes handeln kann. Die prozentuale Häufigkeit der HCG-Bildung bei Tumoren ist unterschiedlich, doch ist die Inzidenz bei Tumoren des Digestionstraktes und des Atmungssystems überdurchschnittlich groß.

Die Ergebnisse vieler Autoren lassen die Tumorgenese des HCG und dessen Untereinheiten als differentialdiagnostischen Aspekt an Bedeutung gewinnen. Von der HCG-Menge des einzelnen läßt sich aber nicht die Dignität und der Typ eines vorhandenen Tumors bewerten, noch die Entscheidung treffen über den Charakter HCG-positiver Tumoren gegenüber HCG-negativen Tumoren.

Aufgrund der geringen Anzahl prospektiver Studien läßt sich die Bedeutung des HCG und dessen Untereinheiten als Screeningsubstanzen zur Tumordiagnostik nicht eindeutig entscheiden. Neben der serochemischen Diagnostik mit ihrer Problematik ist wohl die geringe statistische Häufigkeit HCG-produzierender Tumoren ein Grund dafür, daß manche Autoren den diagnostischen Wert eines HCG-screening gering einschätzen. Therapeutische Konsequenzen aus dem HCG-Nachweis ohne Organbefund lassen sich nicht ableiten.

Die klinischen Erfahrungen und die histologischen und laborchemischen Befunde der zitierten Autoren erlauben es, auch für die hier beschriebenen Patienten eine Tumorgenese für die gefundenen HCG-ähnlichen Substanzen zu diskutieren. Bei beiden Patienten scheint es sich nicht um natives HCG zu handeln, sondern um Substanzen, die mit Antikörpern gegen die beta-Untereinheit des HCG eine Immunreaktion im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion zeigen. Es läßt sich bei beiden Patienten nicht entscheiden, ob es sich hierbei um ein Prohormon oder ob es sich hierbei um ein Produkt einer gestörten HCG-Synthese handelt. Die klinischen Befunde bei beiden Patienten sind sehr diskret und müssen in Relation zum einzelnen Patienten betrachtet werden. Ob es sich bei der subjektiv empfundenen Libido- und Potenzminderung und bei den geschilderten Veränderungen des Menstruationszyklus bei der Patientin um Folgen einer HCG-Hormonwirkung handelt oder ob dies altersphysiologische Zustände sind, läßt sich von hier aus nicht entscheiden.

Bei den in der Literatur beschriebenen Fällen einer ektopischen HCG-Produktion bei männlichen Patienten wurden folgende Veränderungen beobachtet:

Hyperplasie der Leydig-schen Zellen, eine verminderte Spermiogenese, Hodenatrophie verschiedener Ausprägung, normale bis erniedrigte Testosteronspiegel, erhöhte Östrogenspiegel, verminderte FSH-Spiegel und Gynäkomastie. Selbst bei exzessiver HCG-Sekretion bei männlichen Malignompatienten wurden nur normale oder erniedrigte Testosteronspiegel gefunden (KIRSCHNER 1970).

METZ (1978) diskutiert verschiedene Mechanismen, über die ektopisch sezerniertes HCG in hormonale Regelkreise eingreifen könnte. Er stellt die Hypothese, daß HCG zu einer Hemmung des hypothalamischen LHRH (luteotropin - Releasing - Hormon) und zu einer Unterdrückung der hypophysären Gonadotropine führen könnte. Dies wäre

einmal möglich über eine Rückkoppelung im hypothalamischen-hypophysären Regelkreis, eine andere Möglichkeit bestünde über eine Hemmung der hypophysären Gonadotropine durch erhöhte Östrogenspiegel.

Es ist bekannt, daß Zellen eines HCG-produzierenden Tumors selbst zur Östrogensynthese befähigt sind oder aber aromatische Präkusoren des Östrogens synthetisieren. Es erscheint auch letztendlich noch ungeklärt, in welcher Form eine Gynäkomastie Folge einer HCG-Produktion ist. Aufgrund seiner Befunde kommt METZ (1978) zu dem Schluß, daß eine spezifische Bestimmung des HCG-Titers eher dazu geeignet sei einen Tumor anzuzeigen als das ungenauere Symptom einer bisweilen sogar schmerzhaften Gynäkomastie.

Die mit radiologischen Methoden durchgeführte Tumorsuche verlief bislang ohne Ergebnis. Die röntgenologischen Auffälligkeiten wurden als Artefakte oder aber als unverdächtig bewertet.

Die laborchemischen Parameter erbrachten ebenfalls keine Organbefunde, die auf ein Tumorwachstum hinwiesen.

Allein die im Verlauf mehr oder weniger stark schwankende Serumkonzentration einer beta-HCG ähnlichen Substanz wurde bei beiden Patienten gefunden, ohne die Herkunft dieser Substanz durch einen Organbefund entdecken zu können.

Durch die fraktionnierte Blutentnahme mit dem Etagenkatheter ließ sich bislang keine Organlokalisation des Sekretionsgewebes der HCG-ähnlichen Substanz erreichen. Es können hierfür mehrere Gründe für das unbefriedigende Ergebnis diskutiert werden. In beiden Fällen kann die Sekretionsrate so gering sein, daß unter Berücksichtigung der Blutumlaufzeit und dem damit verbundenen Ausgleich etwaiger lokaler Konzentrationsunterschiede kein signifikanter organbezogener Konzentrationsanstieg nachzuweisen ist. Zusätzlich muß berücksichtigt

werden, daß im Verlauf des Beobachtungszeitraumes die Serumkonzentration der HCG-ähnlichen Substanz starken Schwankungen unterworfen war, die nicht im voraus zu ersehen sind. Legt man die Erfahrungen verschiedener Autoren bei Verlaufsstudien mit Patienten bei bekannten Tumorerleiden zugrunde, so muß bei einem großen Konzentrationsanstieg der HCG-ähnlichen Substanz eine Zunahme der Zellen mit HCG-Produktion diskutiert werden.

GOLDENBERG (1978) beschrieb eine Methode zur szintigraphischen Darstellung von CEA-sezernierenden Tumoren. Mittels radioaktiv markierter Anti-CEA-Antikörpern, die den Patienten verabreicht worden waren, konnte das Gewebe, welches des CEA sezernierte, im Ganzkörperszintigramm dargestellt werden.

Prinzipiell müßte diese Methode auch geeignet sein, Gewebe, welches ektopisch HCG oder ähnliche Substanzen produziert, zu entdecken und darzustellen.

ANHANG

6.0.0 Tumoren mit HCG-Nachweis

Inzidenz nachweisbarer immunoreaktiven HCGs im Serum von Patienten mit erwiesenen Tumorleiden.

(Aus VAITUKAITIS J. L. 1974)

Tumor	Anzahl der Patienten ges.	Anzahl der positiven Fälle	% pos.
Lungentumoren	84	6	7,1
Gastrointest. Tu	323	55	17,0
Trophoblasttumoren	49	49	100,0
Hämatopoet. Tumoren	256	7	2,7
Lymphome	249	5	2,7
Ovarialtumoren	28	10	35,7
Testikuläre Tu.	97	59	60,8

HCG bei Patienten mit Malignomen
bei BRAUNSTEIN 1973

Tumor	Anzahl der Patienten ges.	Anzahl der HCG- positiven Patienten
Testikuläre Tumoren		
Seminome	16	9
Embryonalkarzinome	48	27
Teratokarzinome	4	2
Choriokarzinome	8	8
Liposarkome	1	1
nicht spezifiz. Tumoren	13	9
Gastrointestinale Tumoren		
Magenkarzinome	34	8
Kolon-, Sigmakarzinome	10	2
Hepatome/Hepatoblastome	81	14
Pankreaskarzinome	10	5
Gallengangskarzinome	5	0
Lebersarkome	2	0
Hämatopoetisches System		
ALL	18	1
CLL	34	0
AML	25	1
CML	114	1
Multiple Myelome	65	4

Fortsetzung

Tumor	Anzahl der Patienten ges.	Anzahl der HCG-positiven Patienten
Lymphome		
Lymphosarkome	69	2
RES-Sarkome	14	0
Burkitt-Lymphome	19	0
Hodgkin-Tumoren	147	3
Sarkome		
Kaposi-Sarkom	15	0
Leiomyosarkome	2	0
Osteosarkom	12	0
Retroperitonealsarkome	3	2
Rhabdomyosarkome	1	0
Mammakarzinome	33	4
Bronchuskarzinome	15	1
Insulinome	4	2
Mediastinumkarzinome	1	1
Melanome	77	8
Ovarialadenokarzinome	6	0
Phäochromozytome	5	0
Nierenzellkarzinome	3	0
Meduläres Schilddrüsen-Karzinom	1	0
Total	918	113

Tumoren der Untersuchung von NAUGHTON M. A. (1975)

2 infiltrierend wachsende Milchgangskarzinome

1 Prostatakarzinom

1 Kolonadenokarzinom

1 Pankreasadenokarzinom

1 Seminom

1 Liposarkom

1 Bronchogenes Plattenepithelkarzinom

1 Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

1 Pflasterzellkarzinom der Niere

Bei diesen Typen waren die Ergebnisse für oberflächlich gelagertes HCG eindeutig positiv.

Bei den nachfolgend aufgeführten HCG-positiven Geweben ließ sich keine eindeutige Oberflächenverteilung an den Zellmembranen des HCG feststellen, da das Versuchssystem hier keine zweifelsfreien Ergebnisse zuließ.

1 Hodgkinsarkom

1 Melanom

1 Hepatom

1 Zervixkarzinom

1 Sarkom des Endometrium mit malignen Wachstum des Stroma.

Inzidenz und Menge des Plasma-HCG ng/ml

bei GAILANI 1976

Tumor	Anzahl der Patienten	Anzahl der pos. Patient.	HCG-Titer ng/ml
Bronchialkarzinome	70	9	1,9 - 96
Tu d. Verdauungstrakts	72	8	2,0 - 160
Melanom	53	15	2,7 - 7,6
Mammakarzinom	20	6	3,0 - 4,6
Leukämien	31	4	2,8 - 5,0
Myelom	23	3	2,8 - 3,5
M. Hodgkin und and. Lymph.	11	2	2,4 - 2,7
Osteosarkom	5	1	3,2
Gemischt Tu, nicht tropho- blastisch	35	6	2,8
Normale Kontrolle	70	1	3,5

Inzidenz erhöhter CEA und positiver HCG-Werte bei Patienten mit Bronchialkarzinomen

bei GAILANI 1976

Tumortyp	Anzahl der Patienten	Plasma-CEA 2,5 ng/ml	HCG ng/ml
Adenokarzinom	25	17	6
Plattenepithelkarzinom	15	4	0
kleinzelliges Bronchialkarz.	12	8	0
Riesenzellkarzinom	10	7	1
Andere histol. Typen	8	2	2

Inzidenz erhöhter CEA- und positiver HCG-Werte bei Patienten mit
Tumoren des Verdauungstraktes

bei GAILANI 1976

Tumor	Anzahl der Patienten	Plasma-CEA 2,5 ng/ml	HCG ng/ml
Magen	12	3	2
Pankreas	7	6	1
Kolon und Rektum	35	20	3
Leiomyosarkom	4	0	1
primär unbekannte Tu	9	2	1

Carcino-embryonales Antigen

CEA ist ein von GOLD und FREEDMAN 1965 eingeführter Begriff zur Beschreibung einer Substanz, die sich in Adenokarzinomen des menschlichen Verdauungstraktes nicht aber in gutartigen Tumoren, in Kolongewebe gesunder Menschen und in den embryonalen Verdauungsorganen nicht aber in Lungengewebe von menschlichen Feten im Alter von 2 bis 6 Monaten nachweisen ließ.

Das CEA ist ein Glykoprotein von $1 \text{ bis } 2 \times 10^5$ Dalton. Es scheint auf der Zelloberfläche von Tumor- und Embryonalzellen lokalisiert zu sein ohne aber als Bestandteil der Zellmembran zu fungieren.

1969 wurde von der selben Arbeitsgruppe um GOLD und FREEDMAN das CEA mittels eines Radioimmunoassay im Serum von Krebspatienten nachgewiesen.

1971 wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe das CEA im Serum von Patienten mit fortgeschrittener, alkoholbedingter Leberzirrhose und Nierenerkrankungen aber auch bei Patienten mit Lungentumoren gefunden.

Die Hoffnung, mit dem CEA-Nachweis einen serologischen tumorspezifischen Indikator zur Tumordiagnostik gefunden zu haben, ließ sich nicht erfüllen, da CEA auch in normalem Kologewebe gefunden wurde. Ein Tumorscreening ließ sich mit dem CEA nicht erreichen. Von großer diagnostischer Bedeutung hingegen ist der Nachweis von CEA bei Tumoren, die vor der Therapie hohe CEA-Serumspiegel hatten, welche unter der Therapie signifikant abfielen. Hier spricht ein erneuter Anstieg des Serum-CEA für ein Tumorrezidiv (ALEXANDER P. 1972).

7.0.0 Literaturverzeichnis

Abramovich D. R., Rowe P.

Foetal Plasma Testosterone Levels at Mid-Pregnancy
And at Term: Relationship to Foetal Sex
Journal of Endocrinology
56: 621 - 622, 1973

Abramovich D. R., Baker T. G., Neal P.

Effect of Human Chorionic Gonadotrophin on
Testosterone Secretion by the Foetal Human Testis in
Organ Culture
Journal of Endocrinology
60: 179 - 185, 1974

Acevedo H. F., Slifkin M., Pouchet G. R., Pardo M.

Immunohistochemical Localization of a Choriogonadotropin-
Like Protein in Bacteria Isolated from Cancer Patients
Cancer
41: 1217 - 1229, 1978

Albert A.

Follicle-Stimulating Activity of Human
Chorionic Gonadotropin
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
29: 1504 - 1509, 1969

Alexander P.

Foetal "Antigens" in Cancer
Nature
245: 137 - 140, 1972

Bahl O. P.

Human Chorionic Gonadotropin
The Journal of Biological Chemistry
244: 567 - 583, 1969

Bahl Om P. , Carlsen R. B. , Bellisario R. , Swaminathan N.

Human Chorionic Gonadotropin: Amino Acid Sequence
of the alpha und beta Subunits
Biochemical and Biophysical Research Communications
48: 416 - 422, 1972

Bahl O. P.

Studies on the Primary Structure of HCG and its
Relationship to other Glycoprotein Hormones.
Gonadotropins. (Saxena, Beling, Gandy eds)
Wiley Interscience New York, London 1972
S. 200 - 213

Beck J.S. , Porteous I.B. , Ulliyot J.L.

Gonadotropin Secreting Bronchial Carcinoma: Aberrant
Endocrine Activity or Trophoblastic Differentiation?
Journal of Pathology 101: 59-62, 1970

Bellisario R. , Carlsen B. , Bahl Om P.

Human Chorionic Gonadotropin
Linear Amino Acid Sequence of the Alpha-Subunit
The Journal of Biological Chemistry
248: 6796-6809, 1973

Bielinska M. , Boime I.

mRNA-Dependent synthesis of a glycosylated subunit
of human chorionic gonadotropin in cell-free extracts
derived from ascites tumor cells
Proceedings of the National Academy of Science of the USA
75: 1768-1772, 1978

Boroditsky R.S. , Reyes F. J. , Winter J. S. , Faïman C.

Serum Human Chorionic Gonadotropin and Progesterone
Patterns in the last Trimester of Pregnancy:
Relationship to Fetal Sex
American Journal of Obstetrics and Gynecology
121: 238-241, 1975

Braunstein G.D. , Bridson W.E. , Glass A. , Hull E.W. , Mclutire K.R.

In Vivo and in Vitro Production of Human Chorionic
Gonadotropin and Alpha-Fetoprotein by a Virilizing
Hepatoblastoma.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
35: 857-862, 1972

Braunstein G.D. , Vaitukaitis J.L. , Ross G. T.

The in vivo Behavior of Human Chorionic Gonadotropin
After Dissociation into Subunits

Endocrinology
91: 1030-36, 1972

Braunstein G.D. , Vaitukaitis J.L. , Carbone P.P. , Ross G. T.

Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotropin
by Neoplasms

Annals of Internal Medicine 78: 39-45, 1973

Broder L. E. , Weintraub B. D. , Rosen S. W.

Influence of Chemotherapeutix Agents on Chorionic
Gonadotropin - Alpha Subunit Secretion in a Human
Lung Cancer Cell Line (ChaGo): Siscordance of
Cytotoxic and Secretory Effects

Journal of the National Cancer Institut
61: 349-351, 1978

Brody S. , Carlström G.

Human Chorionic Gonadotropin Pattern in Serum and
its Relation to the Sex of the Fetus

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
25: 792-797, 1965

Canfield R. E. , Morgan F. J. , Kammerman S. , Bell J. J. , Agosto G. M.

Studies of Human Chorionic Gonadotropin
Recent Progress of Hormone Research

27: 121-155, 1971

Cedard L., Alsat E., Urtasun M. J., Varangot J.

Kinetic Study of the Action of Gonadotropins on
Estrogenic Biosynthesis and Glucidic Metabolism
By Human Placenta Perfused in vitro
Excerpta Medica Foundation, Int. Congress Series Nr. 183
183: 207-213, 1969

M. Chatterjee, H.N. Munro

Structure and Biosynthesis of Human Placental
Peptide Hormones
Vitamins and Hormones Vol. 35 P 149
1977 Academic Press New York

Chen H. C., Hodgen G. D., Matsunra S., Lin L. J., Gross E.,
Reichert L. E., Birken S., Canfield R. E., Ross G. T.

Evidence for a Gonadotropin from Non-Pregnant Subjects
that has Physical, Immunological and Biological
Similarities to HCG
Proceedings of the National Academy of Science of the USA
73(8): 2885-9, 1976

Cottrell J. C., Becker K. L., Matthews M. J., Moore C.

The Histology of Gonadotropin Secreting Bronchogenic
Carcinoma
The American Journal of Clinical Pathology 52: 720-25, 1969

de Ikonikoff L. K., Cedard L.

Localization of Human Chorionic Gonadotropin and
Somatomammotropic Hormones by the Peroxidase
Immunohistochemical Methods in Villi and Amniotic
Epithelium of Human Placentas from 6 Weeks to Term
American Journal of Obstetrics and Gynecology
116: 1124-1131, 1973

Dosogne Guerin M., Stolarczyk A., Borkowski A.

Prospective Study of the Alpha and Beta Subunits
of Human Chorionic Gonadotropin in the Blood of
Patients with Various Benign and Malignant Conditions.
European Journal of Cancer
14: 525-532, 1978

Dreskin R.B. , Spicer S.S. , Greene W.B.

Ultrastructural Localization of Chorionic
Gonadotropin in Human Term Placenta
The Journal of Histochemistry and Cytochemistry
18: 862-873, 1970

Floyd W. S. , Cohn S. L.

Gonadotropin Producing Hepatoma
Obstetrics and Gynäkology 41: 665-8, 1973

Franchimont P. Hendrick J. C. Renter A. , Legros J. J.

The Gonadotropins: Radioimmunoassay Technique and
Physiologic Evidence of Specificity
Gonadotropins. (Saxena, Beling, Gandy eds)
Wiley Interscience New York, London 1971
S. 361-376

Gailani S. , Ming Chu T. , Nussbaum A. , Ostrander M. , Christoff N.

Human Chorionic Gonadotropins in Non-Trophoblastic
Neoplasms
Cancer 38: 1684-86, 1976

Goldenberg D.M. , Deland F. , Kim E. , Bennett S. , Primus F. J. ,
von Nagell J.R. , Estes N. , De Simone P. , Rayburn P.

Use of Radiolabeled Antibodies to Carcinoembryonic
Antigen for the Detection and Localization of Diverse
Cancers by External Photoscanning.
The New England Journal Of Medicine
298(25): 1384-1388, 1978

Got R. , Bourrillon R.

Nouvelle Methode de Purification de la
Gonadotropine Chorale Humaine
Biochemica et Biophysica Acta
42: 505 ff, 1960

Hammond J.M. , Bridson W.E. , Chrambach A. , Kohler P.O.

Isohormones of Chorionic Gonadotropin Produced by
Cloned Cell Lines Culture
Metabolism 34: 185-7, 1972

Heitz P. U. , Staub J. J.

Klinik und Pathophysiologie der ektopischen Hormonbildung
Deutsche Medizinische Wochenschrift
38(104): 1321-1323. 1979

Himathongkam T.

Bronchogenic Carcinoma with Ectopic Production of
Human Chorionic Gonadotropin
Journal of the Medical Association of Thailand 60(3): 134-41

Hobson B. , Wide L.

Chorionic Gonadotropin in the Human Placenta in
Relation to the Sex of the Foetus at Term
Journal of Endocrinology
60: 75-80, 1974

Horne C. H. W. , Reid I. N. , Milne G.

Prognostic Significance of Inappropriate Production
of Pregnancy Proteins by Breast Cancers
The Lancet, August 7, 1976, 279-82

Kirschner M. A. , Wider J. A. , Ross G. T.

Leydig Cell Function in Men with Gonadotropin-
Producing Testicular Tumors
Journal of Clinical Endocrinology
30: 504-511, 1970

Kirschner M. A. , Cohen F. B. , Jespersen D.

Estrogen Production and Its Origin in Men with
Gonadotropin-Producing Neoplasms
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
39(1): 112-118, 1974

Krause U.

Hormonbestimmungen - eine Übersicht über heutige Methoden
Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten
2(8): 238-241, 1979

Kubo O.

Human chorionic gonadotropin produced by ectopic
pinealoma in a girl with precocious puberty
Journal of Neurosurgery
47: 101-105, 1977

Lauritzen Ch., Lehmann W.D.

Levels of Chorionic Gonadotrophin in the Newborn
Infant and their Relationship to Adrenal Dehydroepiandrosterone
Journal of Endocrinology
39: 173-182, 1967

Lauritzen C., Shackleton G.H.L., Mitchell F.L.

The Effect of Exogenous Human Chorionic Gonadotrophin
on Steroid Excretion in The Newborn
Acta Endocrinologica
61: 83-88, 1969

Lieblich J.M., Weintraub J.M., Rosen S.W., Chon J.Y.,
Robinson J. C.

HeLa cells secrete L-subunit of glycoprotein tropic hormones
Nature 260, 1976

Mack G.R., Robey D.B., Kurman R.J.

Chondrosarcoma Secreting Chorionic Gonadotropin
The Journal of Bone and Joint Surgery 59A, 8, 1977

McManus L.M. Nawghton M.A., Martinez-Hernandez A.

Human Chorionic Gonadotropin in Human Neoplastic Cells
Cancer Research
36: 3476 - 3481, 1976

Metz S.A., Weintraub B., Rosen S.W., Singer J., Robertson R.P.

Ectopic Secretion of Chorionic Gonadotropin by a
Lung Carcinoma. Pituitary Gonadotropin and Subunit Secre-
tion and Prolonged Chemotherapeutic Remission.
The American Journal of Medicine
65: 325-333, 1978

Morgan F. J. , Canfield R. E.

Nature of the Subunits of Human Chorionic Gonadotropin
Endocrinology
88: 1045-1053, 1971

Morgan F. J. , Canfield R. E. , Vaitukaitis J. L. , Ross G. T.

Properties of the Subunits of Human Chorionic
Gonadotropin
Endocrinology
94: 1601-1605, 1974

Morgan F. J. , Birken S. , Canfield R. E.

The Amino Acid Sequence of Human Chorionic
Gonadotropin
The Journal of Biological Chemistry
250: 5247-5258, 1975

Naughton M. A. , Merrill D. A. , McManus L. M. , Fink L. M. , Berman E. ,
White M. J. , Martinez-Hernandez A.

Localization of β -Chain of Human Chorionic Gonadotropin
on Human Tumor Cells and Placental Cells
Cancer Research 35, 1887-90, 1975

Nisula B. C. , Kohler P. O.

Effect of Antiserum to Human Chorionic Gonadotropin on
Growth and Function of Choriocarcinoma in Vivo and in Vitro
Cancer Research 34: 512-15, 1974

Nisula B. C. , Morgan F. J. , Canfield R. E.

Evidence that Chorionic Gonadotropin has Intrinsic
Thyrotropic Activity
Biochemical and Biophysical Research Communications
59: 86-91, 1974

Penny R.

Follicle Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone-
Human Chorionic Gonadotropin Concentrations in Paired
Maternal and Cord Sera
Pediatrics
53: 41-47, 1974

Pierce J.G. , Bahl Om P. , Cornell J.S. , Swaminathan N.

Biologically Active Hormones Prepared by Recombination
Of the Alpha Chain of Human Chorionic Gonadotropin and
The Hormone Specific Chain of Bovine Thyrotropin or of
Bovine Luteinizing Hormone
The Journal of Biological Chemistry
246: 2321-2324, 1971

Quinones J. , Mizejewski G. , Beierwalters W.H.

Choriocarcinoma Scanning using Radiolabeled Antibody
to Chorionic Gonadotrophin
Journal of Nuclear Medicine
12: 69-75, 1971

Rao C.V. , Saxena B.B. , Gandy H.M.

Subcellular Distribution of HCG in the Rat Corpus Luteum
Gonadotropins. (Saxena, Beling, Gandy eds)
Wiley Interscience New York, London 1972
S. 261 - 268

Rathnam P. , Saxena B.B.

Subunits of FSH from Human Pituitary Glands.
Gonadotropins (Saxena, Beling, Gandy eds.)
Wiley Interscience New York, London 1972
S. 120 - 131

Rosemberg E. Crigler J.F. , Lee S.G. , Jan W. F. , Butler P.S.

Response of the Human Testes to HLH and HCG
Gonadotropins (Saxena, Beling, Gandy eds)
Wiley Interscience New York, London 1972
S. 616-627

Rosen S.W. , Becker C.E. , Schlaff S. , Easton J. , Gluck M.

Ectopic Gonadotropin Production before Clinical
Recognition of Bronchogenic Carcinoma
The New England Journal of Medicine
Vol. 279, 1968, 640-41

Rosen S. W. , Weintraub B. D.

Ectopic Production of the Isolated Alpha Subunit of the Glycoprotein Hormones. A Quantitative Marker in Certain Cases of Cancer.

The New England Journal of Medicine 290, 1974

Rosen S. W. , Weintraub B. D. , Vaitukaitis H. L. , Sussman H. H. , Hershman J. M. , Muggia F. M.

Placental Proteins and Their Subunits as Tumor Markers
Annals of Internal Medicine 82: 71-83, 1975

Ross G. T. , Vaitukaitis J. L. , Robbins J. B.

Preparation and Properties of Antisera
Made to Alpha- and Beta-Subunits of Human Chorionic Gonadotropin
Excerpta Medica Foundation, Int. Congress Series Nr. 241
241: 153-157, 1972

Rutanen E. M. , Seppälä M.

The HCG-Beta Subunit Radioimmunoassay in
Nontrophoblastic Gynecologic Tumors
Cancer
41: 692-696, 1978

Sairam M. R. , Papkoff H. , Li C. H.

Biochemical and Biophysical Research Communications
48: 530-537, 1972

Sairam M. R. , Li C. H.

Human Pituitary Thyrotropin: Isolation and Chemical Characterization of its Subunits
Biochemical and Biophysical Research Communications
51: 336-342, 1973

Samaan N. A. , Bradbury J. T. , Goplerud C. P.

Serial Hormonal Studies in Normal and Abnormal Pregnancy
American Journal of Obstetrics and Gynecology
104: 781-791, 1969

Savard K. , Marsh J. M. , Rice B. F.

Gonadotropins and Ovarian Steroidogenesis
Recent Progress of Hormone Research
21: 285-365, 1965

Seif F. J. , Scherbaum W. , Sadowski P. , Heni F. , Kurz-Isler G.

Ektopische Choriongonadotropinbildung in Apudomen
Dtsch. med. Wschr. , 103 (1978), 253-59

Seppälä M. , Rutanen E. M. , Ranta M. , Aho J. , Niemineu U. ,
Unnerus H. A. , Saksela E.

Choriocarcinoma: Expression of Tumor- and Trophoblast-
Associated Antigens in Patients with Low Gonadotropin
Excretion.
Cancer
38: 2065-2070, 1976

Sheth N. A. , Sarniya J. N. , Ranadive K. H. , Sheth A. R.

Ectopic Production of Human Chorionic Gonadotrophin
by Human Breast Tumours
British Journal of Cancer
30: 566-570, 1974

Staub J. J. , Heitz P. U.

Ektopische Hormonbildung und Tumormarker
beim Bronchuskarzinom
Schweizer medizinische Wochenschrift
109(22): 810-816, 1979

Swaminathan N. , Bahl Om P.

Dissociation and Recombination of the Subunits of
Human Chorionic Gonadotropin
Biochemical and Biophysical Research Communications
40: 422-427, 1970

Tashjian A. H. , Weintraub B. D. , Barowsky N. J. , Rabson A. S. , Rosen S. W.

Subunits of Chorionic Human Gonadotropin: Unbalanced
Syntheses and Secretion by Cloned Cell Strains Derived
from a Bronchogenic Carcinoma
Proceedings of the National Academy of Science of the USA
70: 1419-22, 1973

Taubert H.-D., Beyer J., Krause U., Dericks-Tan J.S.E.

Atypische Peptidhormonaktivität im Serum klimakterischer
und amenorrhöischer Patienten

Vortrag zur 42 Tagung der Deutschen Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe, München 12. 9. -16. 9. 1978

Vaitukaitis J.L., Braunstein G.D., Ross G.T.

A Radioimmunoassay which Specifically Measures Human
Chorionic Gonadotropin in the Presence of Human
Luteinizing Hormone

American Journal of Obstetrics and Gynecology
113: 751-757, 1972

Vaitukaitis J.L., Ross G.T.

Antigenic Similarities among the Human Glycoprotein
Hormon and their Subunits.

Gonadotropins (Saxena, Beling, Gandy eds)

Wiley Interscience New York, London 1972

S. 435-443

Vaitukaitis J.L.

Immunologic and Physical Characterization of
Human Chorionic Gonadotropin secreted by Tumors

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

37: 505-514, 1973

Vaitukaitis J.L.

Human Gonadotropin Chorionic as a Tumor Marker

Annals of Clinical and Laboratory Science

4: 276-280, 1974

Vaitukaitis J.L.

When is a Tumor Marker not a Tumor Marker?

The New England Journal of Medicine

239 (26): 1370-1371, 1975

Villee C.A., van Leusden H., Zelewski L.

The Regulation of the Biosynthesis of Sterols and Steroids in
the Placenta

Advances of Enzyme Regulation

4: 161-178, 1966

Villee C.A. , Gabbe S.G.

Effects of Gonadotropins on Placental Steroidogenesis
Gonadotropins. (Saxena, Beling, Gandy eds)
Wiley Interscience New York, London 1972
S. 309-326

Waalkes T.P. , Gehrke C.W. , Tormey D.C. , Woo K.B. , Kuo K.C. ,
Snyder I. , Hansen H.

Biologic Markers in Breast Carcinoma
Cancer
41: 1871-1882, 1978

Waldenström J.G.

Paraneoplasia. Biological Signals in the
Diagnosis of Cancer
John Wiley & Sons Medical Publication, New York 1978

Walker R.A.

Significance of L-subunit HCG demonstrated in breast
carcinomas by the immunoperoxidase technique
Journal of clinical Pathology 31, 245-249, 1978

Wass M. , Peutycross C.R. , Rawlins G.A. , Bagshawe K.D.

Response of Lymphocytes from Cancer Patients to Human
Chorionis Gonadotropin
The Lancet, January 22, 1977

Weintraub B.D. , Rosen S.W.

Ectopic Production of The Isolated Beta Subunit of
Human Chorionic Gonadotropin
The Journal of Clinical Investigation 52, 1973, 3135-3142

Lebenslauf

Name: Zanker Bernd

Geburtstag: 17. Januar 1953

Geburtsort: 7778 Markdorf

Eltern: Vater: Zanker Heinz, selbständiger Schriftsetzer-
meister, Drosselweg 20, 7778 Markdorf
Mutter: Zanker Irmhilde, geborene Merk, Hausfrau,
Drosselweg 20, 7778 Markdorf

Schulbesuch: 1960 - 1964 Grundschule Markdorf
1964 - 1972 Graf-Zeppelin-Gymnasium, Friedrichs-
hafen
1972 Reifeprüfung

Wehrdienst: 1972 - 1973 Sanitätsakademie der Bundeswehr, München

Studium: 1973 - 1980 Studium der Humanmedizin an der Jo-
hannes-Gutenberg-Universität, Mainz

Examina: 25.08.1975 Ärztliche Vorprüfung, Landesprüfungsamt
Mainz
31.03.1977 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
Landesprüfungsamt Mainz
15.03.1979 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
Landesprüfungsamt Mainz
10.05.1980 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
Praktisches Jahr an den Städt. Kliniken Wies-
baden, Landesprüfungsamt Mainz

Praktika der Krankenpflege und Famulatur:

01. 07. - 31. 08. 1973 Städt. Krankenhaus Markdorf

01. 03. - 31. 03. 1974 Städt. Krankenhaus Markdorf

01. 08. - 30. 09. 1974 Städt. Krankenhaus Markdorf

12. 03. - 12. 04. 1975 Städt. Krankenhaus Markdorf

09. 08. - 03. 09. 1976 Krankenhaus Ettenheim, Medizin. A

01. 08. - 06. 09. 1977 Dr. med. F. Boegler, Arzt für
Allgemeinmedizin

06. 03. - 31. 03. 1978 Krankenhaus Ettenheim, Medizin. A

Für die Überlassung des Themas und die Betreuung
während der Bearbeitung bedanke ich mich bei Herrn
Professor Dr. med. J. Beyer und bei Herrn Dr. phil.
U. Krause sehr herzlich.

